Aus der Neurochirurgischen Universitätsklinik und Poliklinik
Würzburg
Direktor: Prof. Dr. K.-A. Bushe

Funktionsdynamische Untersuchungen des Hypothalamisch - Hypophysären Systems bei klinischem Hirntod

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Gerhard Klingelhöffer

aus Lindau

Würzburg, den 6. Mai 1981

Aus der Neurochirurgischen Universitätsklinik und Poliklinik
Würzburg
Direktor: Prof. Dr. K.-A. Bushe

Funktionsdynamische Untersuchungen des Hypothalamisch - Hypophysären Systems bei klinischem Hirntod

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Gerhard Klingelhöffer

aus Lindau

Würzburg, den 6. Mai 1981

Referent:	Priv.Doz. Dr. E. Halves
Korreferent:	Prof. Dr. K.-A. Bushe
Dekan:	Prof. Dr. K.-H. Wulf

Tag der mündlichen Prüfung: 23. Juli 1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung und Fragestellung

2. Anatomie
2.1.1. Entwicklungsgeschichte Hypothalamus-Neurohypophyse
2.1.2. Entwicklungsgeschichte Adenohypophyse

2.2.1. Anatomie (makrosk.) Hypothalamus-Neurohypophyse
2.2.2. Anatomie (makrosk.) Adenohypophyse

2.3. Vaskuläre Versorgung von Hypothalamus und Hypophyse

3. Physiologie und Pathophysiologie
3.1. Prinzip der Hypothalamisch-Hypophysären Schaltung

3.2. Die Hormone des Hypophysenvorderlappens
3.2.1. Adrenocorticotropes Hormon (ACTH)
3.2.2. Wachstumshormon (Somatotropes Hormon, STH)
3.2.3. Prolaktin (hPRL)
3.2.4. Thyreoidea stimulierendes Hormon (TSH)
3.2.5. Gonadotropine (FSH und LH)

4. Pathomorphologie
4.1. Traumatisierung des Hypothalamisch-Hypophysären Systems
4.2. Funktionsstörungen nach Trauma
4.3. Dissoziierter -oder Hirntod

5. Material und Methodik
5.1. Patientengut
5.2. Methode der Blutserumspiegelbestimmung
5.3. Normbereiche Cortisol, STH, Prolaktin, TSH, Gonadotropine, T_3 und T_4

6. Untersuchungsergebnisse
6.1. Cortisol
6.2. STH
6.3. Prolaktin
6.4. TSH
6.5. LH

7. Diskussion

8. Zusammenfassung

9. Literaturverzeichnis

Abkürzungen

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ADH	Antidiuretisches Hormon
CRF	Corticotropin Releasing Factor
EEG	Elektroencephalographie
EPS	Extrapyramidales System
FSH	Follikel Stimulierendes Hormon
GH (hGH)	Growth Hormone, Wachstumshormon
HHS	Hypothalamisch-Hypophysäres System
HTh	Hypothalamus
HVL	Hypophysenvorderlappen
ICP	Intracranial Pressure
LH	Luteotropes Hormon
LHRH	LH - Releasing Hormone
MG	Molekulargewicht
MSH	Melanocyten Stimulierendes Hormon
PIF	Prolactin Inhibiting Factor
PRL (hPRL)	Prolactin
RIA	Radioimmunoassay
STH	Somatotropes Hormon, Wachstumshormon
TRH	TSH - Releasing Hormone
TSH	Thyreoidea Stimulierendes Hormon
T_3	Trijodthyronin
T_4	Thyroxin
ZNS	Zentrales Nervensystem

FUNKTIONSDYNAMISCHE UNTERSUCHUNGEN DES HYPOTHALAMISCH-HYPOPHYSÄREN SYSTEMS BEI KLINISCHEM HIRNTOD

1. Die vorliegende Arbeit behandelt Untersuchungen aus dem Gebiet der Neurotraumatologie.
Die starke Zunahme des öffentlichen Verkehrs und die besonders stark angestiegene Zahl motorisierter Zweiräder haben die Zahl der Schädel-Hirn-Verletzungen in den letzten Jahren deutlich zunehmen lassen. Die Versorgung dieser Verletzten in Neurochirurgischen Kliniken hat einen breiten Raum eingenommen. Nach der Primärversorgung und einer eventuellen operativen Behandlung schliessen sich weitere Überwachungsmaßnahmen - Elektrokardiogramm, intrakranielle Druckmessung, EEG - an.

Verunfallte mit erheblicher Gewalteinwirkung am Kopf erfahren mit der primären Bewußtlosigkeit zugleich eine oft ausgedehnte primäre Hirnschädigung, die den weiteren Verlauf unter Umständen infaust werden läßt. Ergeben sich entweder schon bei Aufnahme des Patienten oder unter der weiteren intensiv-therapeutischen Überwachung Hinweise für die Entwicklung eines irreversiblen Funktionsverlustes aller cerebralen Funktionen, so lassen sich die neurologischen Kriterien durch EEG und cerebrale Angiographie dokumentieren. Dieser Nachweis ist zur Feststellung des eingetretenen Hirntodes bzw. dissoziierten Todes gefordert, da erfahrungsgemäß die klinischen Untersuchungstechniken zum Beispiel am beatmeten Patienten zu unzuverlässig sind.

Neben den angegebenen Methoden soll mit der Durchführung eines Stimulationsverfahrens des Hypothalamisch-Hypophysären Systems ein zusätzlicher Aspekt bei der Beurteilung der Frage des Hirnfunktionsverlustes beschrieben werden.

FRAGESTELLUNG

Bei Verunglückten mit schwerstem Schädel-Hirn-Trauma kann davon ausgegangen werden, daß neben den makroskopisch faßbaren Läsionen auch Veränderungen der Mikrostrukturen vorliegen (2,47,58,59).
Entsprechend sind zentral dysregulierte Blutdruck- und Pulsschwankungen, Hypo- und Hyperthermie, Diabetes insipidus, Hyperglykämie, Elektrolytentgleisungen u.a.m. klinisch erfaßbar (4,16,36,41,49,62).

Bei der Entwicklung des Hirntodes soll eine Aussage über die Funktionstüchtigkeit des Hypothalamisch - Hypophysären Systems (HHS) getroffen werden.
Der Zeitpunkt der versuchten Stimulation war dabei so gewählt, daß anhand der k l i n i s c h - n e u r o l o g i s c h e n Kriterien von einem Erliegen der cerebralen Funktionen ausgegangen werden konnte. Teilweise sind diese Kriterien durch Angiographie und/oder EEG entsprechend dokumentiert.

Während das EEG die hirnelektrische Situation des Cortex widergibt, läßt sich über das HHS und dessen funktionelle Abhängigkeit beim dissoziierten Tod zunächst keine Aussage machen. Zur weiteren Dokumentation läßt die fehlende Darstellung intracranieller Gefäße eine Unterbrechung auch des hormonellen Regelkreises vermuten. Ob dabei aber eine strenge vaskuläre Abhängigkeit zur Funktionstüchtigkeit des HHS gegeben ist, soll untersucht werden.
Sollte sich bei fehlender ZNS-Funktion, elektrischer Stille im EEG und fehlender Darstellung cerebraler Gefäße in der Angiographie dennoch eine Dynamik der Partialfunktion der Hypophyse erkennen lassen, erhält die Problematik des sog. "Hirntodes" einen zusätzlichen Aspekt.

2. ANATOMIE

2.1.1. ENTWICKLUNG DES HYPOTHALAMUS UND DER NEUROHYPOPHYSE

Der Hypothalamus mit Neurohypophyse einerseits und die Adenohypophyse andererseits weisen ontogenetisch verschiedene Ausgangspunkte auf. So liegt bei aller Nähe der nachbarschaftlichen Beziehung dieser Strukturen eine entwicklungsgeschichtliche, morphologische und funktionelle "ZWEIHEIT" vor.
Nach Ausbildung des Neuralrohres (etwa 25.Tag der Embryonalentwicklung) mit Auswachsen in einen vorderen breiteren und schmäleren kaudalen Abschnitt, entwickelt sich aus der vorderen, rostralen, Anlage das Vorder (Prosenzephalon)-, Mittel- und Rautenhirn. Bei der weiteren Differenzierung der kaudalen Anteile des Prosenzephalon grenzt sich das Dienzephalon ab. Durch eine knospenartige Verdickung am Boden des Dienzephalon kündigt sich bereits die Entstehung der Neurohypophyse als Aussprossung aus dem Hypothalamus an. Weiterhin erfährt durch die Anlage des 3.Ventrikels das Dienzephalon eine zweigeteilte symmetrische Anordnung, wobei der Sulcus hypothalamicus eine cranio-kaudal verlaufende Einkerbung vom Foramen interventriculare bis zum Aquäduct darstellt. Durch zapfenartiges Aussprossen aus dem Dienzephalon trennen sich das Infundibulum, das seinen Boden um den Rezessus infundibuli des 3.Ventrikels hat, in eine Pars proximalis und den eigentlichen Hinterlappen. Dazu parallel läuft die Entwicklung der Adenohypophyse aus "entgegenkommender" Richtung ab (3,18,39,40,66).

2.1.2. ENTWICKLUNG DER ADENOHYPOPHYSE

Der Hypophysenvorderlappen (Adenohypophyse) als echte Drüse nimmt beim menschlichen Keimling seine Entwicklung vom Rachendachepithel, das der Neuralplatte anliegt, aus. Durch eine Ausbuchtung dieser Rachendachmembran in die dorsale Richtung wird die sog. Rathke'sche Tasche angelegt. Durch weiteres Vorsprossen dieser epithelialen Zellen in Richtung der noch nicht erkennbaren Neurohypophyse (knotenförmige Verdickung am Dienzephalon) wird der ventrale Anteil der Hypophyse ausgebildet. Das die Rathke'sche Tasche umgebende Mesenchym schnürt bis auf einen kleinen epithelialen Zapfen diese zu einem epithelialen Bläschen ab. Durch weitere Proliferation insbesondere der Anlage der Pars infundibularis der Adenohypophyse nimmt der Hypophysenstiel seine Gestalt an, ein frühzeitiges Anlegen epithelialer Zellen an den Hypophysenhinterlappen zur Bildung des Zwischenlappens trennt diese durch eine Höhle vom Hypophysenvorderlappen. Durch weiteres Voransprossen der Adenohypophyse in das Infundibulum wird eine äußerst nahe nachbarschaftliche Beziehung zum Boden des 3.Ventrikels geschaffen. Somit ist der Pars infundibularis der Adenohypophyse eine Zugangsmöglichkeit zum Liquor cerebrospinalis geschaffen. Bei der weiteren Differenzierung dieser schalenförmigen Anlage füllen die ventralgelegene Adenohypophyse und die vom Hypothalamus ausgehende dorsal gelegene Neurohypophyse und die dazwischenliegende Pars intermedia - ontogenetisch ein Teil der Adenohypophyse - die sella turcica fast völlig aus. Der epitheliale Verbindungsstrang der Adenohypophyse löst sich im Laufe der weiteren Entwicklung in der Regel auf (3,18,39,40,66).

2.2.1. ANATOMIE DES HYPOTHALAMUS UND DER NEUROHYPOPHYSE

Der Hypothalamus bildet nach ventral hin die Basis des Dienzephalon, welches seinerseits die schlitzförmige Ausziehung des 3.Ventrikels umfaßt. Durch den beschriebenen Sulcus hypothalamicus wird die Pars dorsalis vom ventralen Anteil abgegrenzt. Dieser ventrale Thalamus muß in Subthalamus und Hypothalamus unterteilt werden. Diese Trennung erfährt ihre Berechtigung in der hier verschieden starken Markhaltigkeit (18). Während der Subthalamus als das dienzephale Glied des Extrapyramidalen Systems sich markreich darstellt, ist der markarme Hypothalamus dem vegetativen Nervensystem zuzuordnen. Diese Trennung läßt sich bereits ontogenetisch vornehmen.
Als Boden und seitliche Wand des 3.Ventrikels reicht der Hypothalamus kranial bis zur Lamina terminalis, schließt als kaudale Begrenzung die Corpora mamillaria mit ein, letztere zeigen aber keine Faserverbindung zur Neurohypophyse (3). Dorsal schließt der Hypothalamus mit dem Sulcus hypothalamicus ab. Von der Hirnbasis her gesehen läßt sich nur ein Teilaspekt des Hypothalamus gewinnen. Die Einsicht ist nach vorne durch das Chiasma opticum, lateral durch die beiden tractus optici und kaudal durch die corpora mamillaria begrenzt. Die flache Eminentia mediana mit Ausbuchtung des tuber cinereum (graue Farbe) aus dem Dienzephalon stellt gewissermaßen den Sockel des Infundibulums der Hypophyse dar.
Die Neurohypophyse läßt sich makroskopisch-anatomisch in das Infundibulum, den Infundibularstamm und den Fortsatz (intrasellär liegender Hinterlappen) unterteilen. Somit wird verständlich, daß die Pars infundibullaris der Neurohypophyse durch ihre Lage eine enge Beziehung zum Ventrikelsystem bzw. Liquor aufweist (3,18, 39,66).

2.2.2. ANATOMIE DER ADENOHYPOPHYSE

Grobmorphologisch läßt sich entsprechend der Neurohypophyse bei der Adenohypophyse ein intrasellärer Anteil (Vorderlappen) und ein suprasellärer Hypophysenstiel mit der Pars infundibularis adenohypophysea erkennen. Letzterer reicht durch Zapfenaussprossung ebenfalls nahe an den Boden des 3.Ventrikels. Die zwischen Adeno- und Neurohypophyse zu liegen kommende Pars intermedia (Zwischenlappen) entsteht entwicklungsgeschichtlich aus der Adenohypophyse, legt sich schon frühzeitig an den sich entwickelnden Hinterlappen an und bildet zunächst somit eine Hypophysenhöhle, die sich im Verlauf der weiteren Entwicklung zurückbildet. Das knöcherne Bett des Hypophysenkörpers wird durch die Sella turcica des Os sphenoidale gestellt. Durch eine Duraduplikatur wird das Diaphragma sellae gebildet, welches zentral die Verbindung des Hypophysenstiels zur mittleren Schädelgrube freiläßt und somit die Sella nach kranial zeltmäßig überspannt. Damit kommt die Hypophyse intradural zu liegen. Ein dem Periost anliegendes Stratum vasculare und eine zusätzliche Organkapsel umhüllen das eigentliche hypophysäre Parenchym. Aufgrund ihrer verschiedenen Anfärbbarkeit lassen sich die Zellen der Pars distalis adenohypophysea in chromophile und weiterhin acido- basophile Zellen und in chromophobe Zellen differenzieren. Auf eine weitere histologische Erläuterung sei im Rahmen dieser Thematik hier nicht weiter eingegangen.

2.3. VASKULÄRE VERSORGUNG DES HYPOTHALAMUS UND DER HYPOPHYSE

Die A.cerebri anterior und A.communicans posterior sichern die Blutzufuhr zum Hypothalamus. Bei der raschen Aufzweigung der Gefäße im Parenchym mit besonderer Dichtezunahme des Netzwerkes in den Kernarealen beteiligt sich z.T. auch die A.hypophysea superior. Die Blutgefäßversorgung der Hypophyse wird durch eine komplexe Anlage verschiedener Arterien aus der Carotis interna gesichert. So erhält die vordere Struktur der Eminentia mediana an der Basis des Infundibulums und die oberen Anteile des Infundibularstammes aus den Aa.hypophyseae superiores (Äste der Carotis interna) ihre Versorgung (18,39,66).

Die weiter kaudal gelegenen Abschnitte (Eminentia posterior) werden durch kleinste Gefäßausläufer - sog. tuberale Gefäße - der Aa.hypophyseae superiores versorgt. Ventral des Infundibularstammes laufen aus der A.hypophysea superior kommend zwei sog. Trabecelarterien, welche direkt in den Vorderlappen ziehen, ohne daß sie den hier anzutreffenden Portalgefäßen zugerechnet werden können (18). Die Trabecelarterien anastomosieren mit den Aa.hypophyseae inferiores und versorgen entweder direkt oder nach vorherigem Umweg über den Vorderlappen das Infundibulum. Die unteren Hypophysenarterien (a.hypophyseae inferiores) gehen aus dem Sinus-cavernosus-Abschnitt der A.carotis interna ab. Diese teilen sich in einen medialen gegenseitig anastomosierenden und in einen beiseits lateral abgehenden Ast, letzterer geht eine Anastomose mit der oberen Hypophysenarterie ein. Die Aa.hypophyseae inferiores versorgen den Hinterlappen, das Infundibulum und den Infundibularstamm. Zusätzliche kleine vaskuläre Verbindungen bestehen zur A.communicans posterior. Durch zahlreiche anastomosierende Capillarschlingen dieser

Arterien wird ein das Infundibulum umscheidender und perforierender Mantelplexus gebildet. Diese kleinsten Capillaren stehen über relativ weite, sog. Portalvenen des Hypophysenvorderlappens in Verbindung. Eine direkte, arterielle Versorgung des Vorderlappens ist somit nicht gegeben, ein Vorteil der direkten zwischen Infundibulum und Hypophysenvorderlappen sich erstreckenden Gefäßanordnung besteht in der Möglichkeit einer raschen wechselseitigen humoralen Einflußnahme (3,18,39,66).

Die venöse Drainage erfolgt hauptsächlich über den Hypophysenhinterlappen in den Sinus cavernosus.

Das hypothalamo-neurohypophysäre System

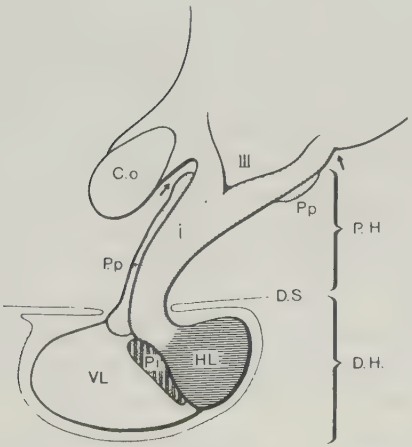


Abb. 1. Anteile der Hypophyse des erwachsenen Menschen. Schema in Anlehnung an ENGELHARDT (1968). *P.H.* Proximale, supraselläre Hypophyse. *D.H.* distale, intraselläre Hypophyse. *I* Infundibulum. *P.p.* Pars infundibularis adenohypophysea. *D.S.* Diaphragma sellae. *H.L.* Vorderlappen. *P.i.* Pars intermedia (Zwischenlappen). *III.* Hinterlappen. *C.o.* Chiasma opticum. *III* Dritter Ventrikel mit Recessus infundibuli. Die Pfeile weisen auf den Sulcus hypothalamohypophyseus hin

Bildnachweis (aus LABHART, 39)

3. PHYSIOLOGIE UND PATHOPHYSIOLOGIE

3.1. PRINZIPIEN DER HYPOTHALAMISCH-HYPOPHYSÄREN SCHALTUNG

Die Neurohypophyse steht über den Tractus hypothalamo-neurohypophyseus unmittelbar mit ihren hypothalamischen Kernen in Verbindung. Über diese Axone erfolgt die Sekretion von Oxytocin und Antidiuretischem Hormon (ADH) aus den sog. Herring-Körpern. Die Synthese dieser beiden sehr ähnlichen aus acht Aminosäuren bestehenden Hormone erfolgt in den Nuclei supraoptici und paraventriculares. Diese werden durch Trägerstoffe (Neurophysin) in den Hypophysenhinterlappen und das Blut abgegeben (3). Die Stimulation zur Sekretion dieser Hormone erfolgt spezifisch. Die Produktion von Oxytocin läßt sich durch Saugen, durch indirekte Reizsetzung, letztendlich durch psychischen Einfluß provozieren (21). Die Abgabe von ADH erfolgt durch Änderung des osmotischen Druckes bzw. Blutvolumenmangel, wodurch hypothalamische Osmorezeptoren eine Reizung erfahren. Die dadurch erhöhte Vasopressinausschüttung - bzw. -konzentration im Blut bewirkt eine renale Rückresorption von freiem Wasser, welches die Osmolarität sinken und wiederum über hypothalamische Osmorezeptoren die ADH-Ausschüttung drosseln läßt. Dieser seit langem bekannte Feed-back-Mechanismus findet im Prinzip auch Anwendung im hypothalamisch-adenohypophysären System (1,21,39).
Unter Berücksichtigung der Ontogenese der Adenohypophyse unterscheidet sich morphologisch und funktionell der Schaltmechanismus zum Hypothalamus. Während die Neurohypophyse als "Verlängerung" des Dienzephalon eine morphologisch kontinuierliche axonale Verknüpfung zu den hypothalamischen Kernen aufweist, erfolgt die Stimulation der Adenohypophyse mittelbar (3). Das dazu angelegte vaskuläre System mit Ausbildung eines vom Infundibulum bis in den Vorderlappen reichenden Capillarnetzes

und dessen Anschluß an die Portalvenen ermöglichen die Weitergabe der vom Hypothalamus abgegebenen Releasinghormone an den Hypophysenvorderlappen und somit die Produktion und Ausschüttung der Hormone aus der Pars distalis hypophysea (3). Der Vorderlappen unterhält also keine direkte Faserverbindung zum"übergeordneten" Hypothalamus, die eigen-artige Vaskularisation erlaubt eine Einflußnahme des Hypothalamus zum Hypophysenvorderlappen und umgekehrt. Durch kurz geschaltete Portalvenen ist eine hormonelle Einflußnahme des Hypophysenhinterlappens auf den Vorderlappen gegeben. Durch die venösen Abflußverhältnisse erreichen wiederum die Vorderlappenhormone den Hinterlappen (1,21,39).

3.2. DIE HORMONE DES HYPOPHYSENVORDERLAPPENS

Die in der menschlichen Adenohypophyse nachweisbaren sieben Hormone lassen sich durch Glykoproteine (TSH, LH, FSH) und Polypeptide (ACTH, MSH, STH, Prolaktin) charakterisieren, weiterhin durch ihre adenotrope Qualität - also ihrer Wirkung auf endokrine Drüsen (ACTH, TSH, LH und FSH) - während Wachstumshormon und Prolaktin direkte "Gewebewirkung" haben, also keine glandotrope Eigenart besitzen.

3.2.1. ADRENOKORTIKOTROPES HORMON (ACTH)

Dieses aus 39 Aminosäuren bestehende Polypeptid (MG 4540) zeigt eine strukturelle Artspezifität, wobei in ihm die Verknüpfung von 13 Aminosäuren als Alpha-MSH bekannt ist, welches aber keine ACTH-Wirkung zeigt. Die Halbwertszeit von ACTH beträgt in vitro etwa 10 Minuten, die Inaktivierung erfolgt in vivo allerdings noch rascher (21,39). Die tageszeitliche Plasmakonzentration zeigt ihr Maximum morgens mit 0,25 mE/100 ml und abends 0,1 mE/100 ml als Minimum. ACTH stimuliert im Regelkreis als Variable aus der Hypophyse heraus die Nebennierenrinde, von dort wirkt das freigesetzte Cortisol in kürzester Zeit hemmend auf die Freisetzung von Cortikotropin-Releasing-Faktor (CRF). Somit wird indirekt die ACTH-Freisetzung gebremst (negative Rückkopplung). Diese Vorstellung trägt allerdings Modellcharakter und kommt den physiologischen Gegebenheiten nur nahe (58). In Streßsituationen läßt sich die vermehrte ACTH-Produktion nicht drosseln, auch nicht durch die Gabe des nahezu 30-fach potenteren Dexamethason (in LABHART, 39, nach LIDDLE 1960), welches ACTH-hemmende Wirkung zeigt. Die Tagesrhythmik des Cortisols läßt sich unter Cortisondauerapplikation andererseits

nivellieren.
Aus der Tatsache, daß sich mit exogen zugeführtem Vasopressin ACTH stimulieren läßt, mag eine Stukturverwandtheit zwischen CRF und Vasopressin vermutet werden. Neben dem Absinken des Cortisols läßt sich die CRF-Freisetzung durch Senkung des Blutzuckerspiegels mittels Insulin erreichen und damit eine Stimulation des Hypophysenvorderlappens auslösen (39).

Da neben der Kürze der Halbwertszeit über die Inaktivierung des ACTH keine genauen Kenntnisse vorliegen und ein standardisierter quantitativer Nachweis von ACTH für Routineuntersuchungen noch nicht möglich ist, wird die Corticotropin-Partialfunktion durch die Bestimmung des Cortisols widergegeben.

3.2.2. WACHSTUMSHORMON (SOMATOTROPES HORMON, STH)

Menschliches STH weist mit seinen 191 Aminosäuren (MG 22 000) eine hohe Artspezifität auf und kann heute synthetisiert werden. Die Halbwertszeit beträgt annähernd 25 Minuten. Bei radioimmunologischer Bestimmung ergeben sich Normalwerte beim nüchternen Erwachsenen von 0-3 ng/ml. Bei tageszeitlichen Schwankungen (mit höheren nächtlichen Werten) bestehen keine geschlechtsspezifischen Basalwerte. Neben seiner anabolen Wirkung durch Förderung der Eiweißsynthese im Synergismus mit Insulin besteht andererseits ein Antagonismus zu Insulin mit dem bei z.B. akromegalen Patienten bekannten Diabetes mellitus. Weiterhin besteht neben der lipolytischen Wirkung ein die Glykolyse fördernder Einfluß des STH, wobei dem Somatotropin eine tragende Rolle in Verbindung mit Insulin bei der Aufrechterhaltung des Energiehaushaltes zukommt. Die konstante Weiterproduktion von STH auch nach der Wachstumsperiode mag dies verdeutlichen. Bis zum Schluß der Epiphysenfugen fördert STH das Wachstum durch Anlage von Säulenknorpel und Osteoplasten. Schilddrüsenhormon steigert die STH-Wirkung (39).

Die Tatsache des begrenzten Körperwachstums wird mit zeitlich limitierter Ansprechbarkeit des Gewebes erklärt.
Die Stimulation bzw. Ausschüttung von STH erfolgt stoßweise sowohl unter physiologischem Einfluß als auch spontan im Schlaf. Durch vermittelnde Somatomedine ist eine Einflußnahme auf die Wirkungsdauer dieser "bursts" denkbar. Ein STH-Anstieg läßt sich durch schwere körperliche Arbeit, Streß, Hunger, Hypoglykämie und Arginin auslösen.

3.2.3. PROLAKTIN (hPRL)

Das dem STH nahe verwandte aus 198 Aminosäuren bestehende Prolaktin (MG 26 364) ist ein einkettiges Proteohormon aus den acidophilen Zellen der Adenohypophyse. Die Steuerung erfolgt vorwiegend durch einen sog. Prolaktin-inhibiting-factor (PIF), also einer hemmenden Größe. Ein entsprechender Releasing factor ist nicht nachgewiesen, der wie ein Prolaktin Releasing Hormon die Ausschüttung von Prolaktin fördern würde. Neben der durch taktile Reizung bekannten Steigerung der Prolaktin-Sekretion ist eine entsprechende Wirkung durch Östrogene bekannt. Damit unterhält Prolaktin die Stimulation zur Milchproduktion und Laktation. Der luteotrope Effekt ist beim Menschen nicht - wie früher angenommen - wesentlich. Beim Mann ist die Wirkung von Prolaktin im Normbereich möglicherweise bei der Testosteronproduktion von Bedeutung, in überhöhten Raten (z.B. Prolaktinom) läßt sich eine Feminisierung mit Gynäkomastie und Störung der Spermatogenese beobachten.

Der Normbereich beträgt bei der nicht graviden Frau 10-25 ng/ml, beim Mann 8-15 ng/ml. Die Halbwertszeit wird mit 15-20 Minuten angegeben. Eine Stimulation für Prolaktin ist durch TRH, durch Hunger, Streß, Aminosäuren (z.B. Arginin) zu erreichen. Die pharmakologische Beeinflussung durch neurotrope Substanzen mit inhibitorischem

Effekt auf Prolaktin sind bei L-Dopa, Nikotin, Ergotamin-Alkaloide (z.B. Bromocriptin) bekannt, eine Stimulation ist durch Phenothiazine (z.B. Chlorpromazin) über eine PIF-Hemmung möglich (6,20,44).

Die Wirkung von Bromocriptin wird zur Therapie der Akromegalie genutzt, wobei neben Prolaktin pathologisch erhöhte STH-Werte gesenkt werden (55). Die Freisetzung von Prolaktin nach Chlorpromazin-Gabe setzt allerdings später (etwa 60 Minuten) als nach TRH-Gabe ein und zeigt gewöhnlich einen langsameren Abfall (44).

3.2.4. THYREOIDEA-STIMULIERENDES HORMON (TSH)

Die Steuerung der Schilddrüse mit Bereitstellung von T3/T4 erfolgt über TSH. Das Prinzip der negativen Rückkopplung ist hier nicht zwingend an den Hypothalamus mit Sekretion von TRH gebunden, da T3-Kernrezeptoren am Hypophysenvorderlappen den TSH-Spiegel direkt kontrollieren. Die übergeordnete TRH-Einflußnahme stellt kein Glied in der Kette des Reglerkreises dar, sondern eine modulierende Größe (39). Eine Einflußnahme von T3/T4 auf der hypothalamischen Ebene bzw. TRH geschieht nicht, die Wirkung von TSH wird möglicherweise durch ein im Hypophysenvorderlappen durch T3 induziertes Protein aufgehoben (6, 44).

Das aus zwei (Alpha und Beta) Peptidketten bestehende TSH (MG ~ 28000) ist radioimmunologisch bestimmbar und beträgt beim euthyreoten Menschen 0,5-5 ng/ml. Die Halbwertszeit wird mit 30-100 Minuten angegeben. Die im Stimulationsversuch venös applizierte Menge von synthetisiertem TRH (200 µg) zeigt eine maximale Stimulierung von TSH nach etwa 20-30 Minuten. Bei der Interpretation muß eine evtl. hyperthyreote Stoffwechsellage berücksichtigt werden. Therapeutisch angewendete Dexamethason-Gaben bewirken eine kurzfristige Verminderung der TSH-Serumspiegel (64, siehe Seite 52).

3.2.5. GONADOTROPINE (LH, FSH)

Das aus den chromophilen Zellen der Adenohypophyse stammende FSH und LH sind Glykoproteide mit gonadotropen Eigenschaften für beide Geschlechter (MG für FSH ~ 35 000, MG für LH ~ 16 000). Beiden Hormonen gemeinsam ist eine annähernd gleiche Alpha-Untereinheit, trennend eine Beta-Hormon-spezifische Untereinheit (39). Sie stellen also sog. Dimere dar. Der neurohumorale Funktionskreis (Hypothalamus-Adenohypophyse-Ovarium) soll neben dem gesicherten externen (Ovar-Hypothalamus) auch einen kurzgeschalteten, internen feed back (HVL/HTH) unterliegen. Die hypothalamische Stimulation mittels LHRH erfolgt an zwei (postulierten) Regulationszentren mit tonischem Primärzentrum bzw. zyklischem Sekundärzentrum (39). Die Lokalisation des ersteren liegt der Area paraventricularis und Eminentia mediana nahe, letztere im rostralen Hypothalamus, unterhalb des Nukleus paraventricularis. Darüber hinaus bestehen diencephale und mesencephale Querschaltungen mit Einfluß auf die vegetativen und generativen Ovarialfunktionen. Die psychische Einflußnahme über das limbische System ist bekannt. Die Gonadotropin-Sekretion läßt sich bereits in der Fetalperiode (Gonadenanlage) nachweisen, nimmt deutlich während der Pubertät zu mit Maxima in der Postmenopause, im Gegensatz dazu bestehen während der Gravidität Minimalwerte. Die zyklischen Schwankungen können aus der Abbildung (S.19) entnommen werden. In Reaktion auf den Abfall der Ovarialfunktion bzw. das "generative Erliegen" lassen sich im Klimakterium erhöhte FSH- bzw. LH-Werte nachweisen (FSH $\succ$ LH).

Ein Releasinghormon für LH wurde erstmals von SCHALLY 1971 (57) als Dekapeptid mit einem Molekulargewicht von 1181 analysiert und als LHRH bezeichnet. Die Normwerte für LH/FSH beim Mann betragen etwa 1,5 ng/ml und

1,5-2,0 ng/ml bei der Frau. Die bei der Funktionsdiagnostik intravenös injizierte Menge von 100 µg LHRH mobilisiert die HVL-Reserven mit im Plasma radio-immunologisch meßbaren LH-Maxima nach etwa 20-30 Minuten (57). Das Ergebnis kann nur in Kenntnis des (antigonadotropen) Prolaktins interpretiert werden. Weiterhin läßt sich ein verzögerter, nicht so starker Anstieg von FSH durch LH-RH feststellen (57,65). Therapeutische Dexamethason-Gaben bewirken eine kurzzeitige Vermehrung der LH-Spiegel (65).

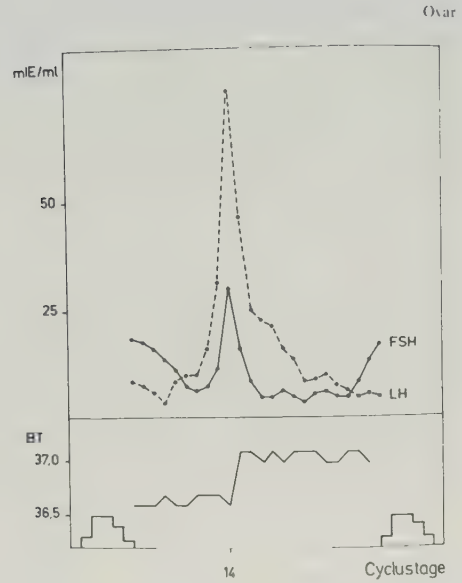


Abb. 38. FSH- und LH-Werte im Serum während eines normalen Cyclus

Bildnachweis (aus LABHART, 39)

4. PATHOMORPHOLOGIE

4.1. TRAUMATISIERUNG DES HYPOTHALAMISCH-HYPOPHYSÄREN SYSTEMS

Mittlere und schwere Schädel-Hirn-Traumen verursachen Läsionen der Hypophyse und des Hypothalamus häufiger als frühere Untersuchungen diese vermuten ließen.

Die z.B. bei ALTMANN und PRUZANSKI, 1961 (zitiert nach KORNBLUM, 37) als traumatisch bedingten und beschriebenen Parenchymschäden der Hypophyse konnten hinsichtlich ihrer Häufigkeit durch andere Autorengruppen nicht bestätigt werden. So fand u.a. CEBALLOS (13) bei 102 Fällen 71 traumatische Läsionen der Hypophyse. Weiter zeigt eine Übersicht von KORNBLUM (37) bei 100 pathologisch-morphologischen Untersuchungen eine ähnlich hohe Inzidenz. Neben generalisiertem Cerebralödem, Kapselhämorrhagien, Hypophysenstieleinblutungen durch Gefäßeinrisse mit Vorderlappennekrosen, Stieldurchtrennung, Hinterlappenverletzung werden auch "indirekte Schäden" durch schockbedingte Hypotonie bzw. pulmologische Komplikationen von den verschiedenen Autorengruppen beschrieben (13,47,62). Die besondere Bedeutung der Lokalisation einer traumatischen intracraniellen Blutung, der Dauer der "decerebration-rigidity" und des Patientenalters wird bezüglich der Mortalität und Morbidität von GUTTERMANN (29) herausgestellt. Schwerere Verletzungen bei Patienten mit langer Überlebenszeit zeigen oft eine Atrophie mit Verlust der großzelligen, neurosecretorischen Neurone (15,58,61).

OPPENHEIMER (47) betont die häufig zu beobachtende mikrogliale Reaktion auch in Fällen von "Concusion", selbst bei relativ kurzer Überlebenszeit. Die Überlebensrate bei Patienten mit Vorderlappennekrosen sei wesentlich ungünstiger, wobei keine Korrelation zwischen der Schwere des Traumas und der Art und des Ausmaßes der Vorderlappenläsion gefunden werden kann (37).

Auf die Bedeutung des reduzierten Blutflusses für die Entwicklung der ischämischen Nekrose nach Trauma sei hingewiesen (19,25).

Pathologisch-anatomische Untersuchungen des Hypothalamus zeigen in 42,5 % stumpfer Schädel-Hirn-Traumen (n = 106) ischämische oder hämorrhagische Läsionen des vorderen Hypothalamus (14). Die von HERRSCHAFT (31) zitierte globale Abnahme der Hirndurchblutung nach einem schweren Schädel-Hirn-Trauma wird von ENEVOLDSEN (17) nicht bestätigt, es sei vielmehr nach einer operativen Entlastung eine Hyperämie zu beobachten, sofern der intraventriculäre Druck weniger als 45 mmHg beträgt. Über experimentelle Studien mit Beschreibung der Micro- und Macrozirkulation nach Erhöhung des intracraniellen Druckes (ICP) berichtet GOODMAN (23).

4.2. FUNKTIONSSTÖRUNGEN DES HYPOTHALAMISCH-HYPOPHYSÄREN SYSTEMS NACH TRAUMA

Schon lange sind zentralbedingte Stoffwechselstörungen nach Trauma bekannt und beschrieben. OBERDISSE (46) und KEYMOLEN-JARDINI (36) untersuchten Glukosestoffwechselstörungen an Schädel-Hirn-Verletzten. Auch ist die frühzeitige Entwicklung eines posttraumatischen Diabetes insipidus (16) als Ausdruck einer hypothalamisch-neurohypophysären Störung frühzeitig bekannt und diskutiert (4,49,68).

Traumatisch bedingte Funktionsbeeinträchtigungen des Hypophysen-Vorderlappensystems mit Partialinsuffizienz können unter Umständen jahrelang latent bleiben (11,15,19,34,43,50,54,56,67,70). Die in jüngerer Zeit vermehrt beschriebenen Partialinsuffizienzen des HVL mögen durch eine Zunahme der Schädel-Hirn-Verletzungen

ganz allgemein und die erweiterte Untersuchungsmöglichkeit des Radioimmunoassay bedingt sein. Es empfiehlt sich demnach die Kontrolle über Jahre insbesondere bei fronto-basal verletzten Patienten (67), wobei sich das Ausmaß der erlittenen Fraktur röntgenologisch oft nicht erfassen läßt (48).

Neben den Elektrolytstörungen (15,30,49,59), zentralen vegetativen Dysregulationen (41), Störungen der circadianen Rhythmik (5), ist die Funktionsdynamik des HVL nach Schädel-Hirn-Trauma untersucht worden (9,63). WIEGELMANN (68) berichtet über Störungen von Partialfunktionen der Adenohypophyse mit inadäquater STH-Provokation nach Insulinbelastung. Hohe Werte für MSH unabhängig vom Cortisol (bei therapeutischer Dexamethason-Gabe) werden von KASTIN (35) angeführt. Eine Störung der ACTH-Reserve bzw. -Mobilisation zeigt RINNE (52) durch den Metopyrapon-Test bei Schädel-Hirn-Traumen verschiedenen Grades, ohne daß dabei die Schwere mit der Urinsteroid-Ausscheidung in eine Korrelation zu bringen ist. Auch die Schwankungen der Blutglukose und des Wachstum-Hormons bei Schädel-Hirn-Traumen verschiedenen Grades wurden bei GOTTSTEIN (24) durch Glukosebelastung innerhalb von 8 Stunden nach dem Unfallereignis bestimmt, wobei eine direkte Korrelation zwischen der Höhe des STH-Spiegels und der Schwere des Traumas postuliert wird. In ähnlicher Weise beschreibt BOUZARTH (7) eine direkte Abhängigkeit von der Schwere des Traumas mit entsprechend erhöhten - streßinduzierten - Cortisolwerten. Eine Aufhebung der circadianen Rhythmik sei nur bei zusätzlich belastenden Faktoren zu beobachten (7). In Kenntnis eines raschen Cortisolabfalls innerhalb von 24 Stunden nach dem Trauma und eines drohenden Hirnödems seien hohe Dexamethason-Gaben zu verwenden (8).

Neben einer durchweg zu beobachtenden Plasma-Cortisolerhöhung berichtet KEYMOLEN (36) über eine paradoxe STH-Erhöhung im Glucose-Toleranz-Test (GTT) nach Schädel-Hirn-Trauma mit Verdacht auf Hirnstammschaden.

Eine Störung der Schilddrüsenhormonsekretion durch Trauma wird nach HAIDER (30) nicht beobachtet.

Zur Frage der Stimulationsfähigkeit des HHS nach eingetretenem Hirntod teilt GROTE (27) mit, daß Teile des Dienzephalon und der Hypophyse eine intakte Partialfunktion vermuten lassen: die Gruppe der Hirntoten verhalte sich in neuroendokrinologischer Sicht uneinheitlich.

4.3. DISSOZIIERTER -ODER HIRNTOD

Die Fragestellung des sog. Hirntodes läßt sich durch klinische Untersuchung, durch Elektroencephalographie (EEG) und durch die Nicht-Darstellbarkeit der cerebralen Gefäße bei der Angiographie treffen. Die letztere Untersuchungsmethode soll alle vier Hauptarterien erfassen.
Die von manchen Autorengruppen (60) in diesem Zusammenhang erwähnte "cerebral blood flow"-Messung (CBF) wird von anderen Autoren (10) wiederum als zu ungenau und wegen zu vieler Fehlermöglichkeiten als Kriterium zur Bestimmung des Hirntodes abgelehnt (31). Nach INGVAR (33) und auch BRUCE (11) ist der bedeutendste pathogenetische Faktor bei der Entwicklung des Hirntodes die Erhöhung des intracraniellen Druckes. Die durch das Hirnödem auftretenden lokalen und generalisierten Stoffwechselstörungen begünstigen die Erhöhung des intracraniellen Druckes (17) und drosseln letztendlich die arterielle Blutzufuhr durch Gegendruck soweit, daß eine Aufrechterhaltung des "mesenchymalen Basalstoffwechsels" nicht mehr möglich ist.
Allein die cerebrale "Rundumangiographie" beweist im "Non-filling-phenomenon" das Sistieren der Blutzufuhr (33).

Bei der Beurteilung des Null-Linien-EEG's wird bezüglich des Hirntodes die Reproduzierbarkeit des isoelektrischen Hirnstrombildes gefordert. PENIN und KÄUFER (51) betonen die Notwendigkeit des Nachweises der Irreversibilität des cerebralen Funktionsverlustes. In gleicher Weise seien drei isoelektrische Hirnstrombilder innerhalb von 24 Stunden notwendig (38).

LORENZ (41) beschreibt den Verlust der Modulationsfähigkeit der Pulsfrequenzstreuung. Unabhängig vom intracraniellen Druck bestehe eine leichte Pulsfrequenzbeschleunigung bis Tachycardie. Bei bulbären Läsionen lassen sich zusätzlich therapeutisch schwer zu beeinflussende Blutdruckdepressionen mit fehlender Gegenregulation der Pulsfrequenz beobachten.

Die k l i n i s c h e n Kriterien sind durch den Verlust der central und peripher auslösbaren Reflexe beschrieben:
Lichtstarre, erweiterte Pupillen, negativer Ciliar- und Cornealreflex, negativer oculo-cephalärer Reflex, kein Nachweis eines kalorischen Nystagmus, Verlust des Würgereflexes. Es fehlt jegliche Reaktion auf äußere Reize, bei völliger Schlaffheit und Areflexie an Armen und Beinen. Das Sistieren der Atmung kann verzögert eintreten wie die maximale Mydriasis, die erst bei cardialem Stillstand auftreten kann (22,38,51).

5. MATERIAL UND METHODIK

5.1. PATIENTENGUT

Es wurden von 1977 bis 1979 25 ausgewählte Patienten nach erlittenem schwersten Schädel-Hirn-Trauma in der Intensivstation der Neurochirurgischen Universitätsklinik Würzburg durch den Versuch einer Stimulation des hypothalamisch-adenohypophysären Systems untersucht.

Nach erlittener äußerer Gewalteinwirkung erfolgte bei

10 Patienten eine operative Versorgung,

15 Patienten boten kein operativ anzugehendes Substrat.

Anzahl der weiblichen Patienten: 7

Alter von 18 bis 63 Jahre (Durchschnittsalter 33,4 Jahre)

Anzahl der männlichen Patienten: 18

Alter von 15 bis 56 Jahre (Durchschnittsalter 30,0 Jahre)

Verunfallte Kinder wurden in die Untersuchung nicht mit einbezogen.

Die Persönlichkeitsrechte der Verstorbenen sind durch Anwendung von Zahlenbezeichnung gewahrt.

Zugunsten von Einzelfall-Darstellungen bzw. Gruppenanalysen wurde eine weitere statistische Bewertung nicht vorgenommen.

Der Zeitpunkt des Versuches einer Stimulation der Adenohypophyse durch LHRH, TRH und Arginin-Hydrochlorid war dabei so gewählt, daß anhand des klinischen Untersuchungs-

befundes von einem Erliegen jeglicher cerebraler Funktionen (Hirntod) ausgegangen werden mußte. Bei etwa 50 % der Patienten (n = 13) wurde eine Dokumentation mittels Angiographie durch direkte A.carotis-Punktion bzw. A.brachialis-Punktion vorgenommen. Vier dieser angiographierten Patienten zeigten eine verschieden starke intracranielle Gefäßdarstellung (siehe tabellarische Übersicht S. 31)!

Die graphische Aufteilung in "Angiographierte" und "Nicht Angiographierte Patienten" erfolgt lediglich aus Gründen der besseren Übersichtlichkeit. Ergänzende Informationen sind der tabellarischen Übersicht zu entnehmen:

Behandlungsdauer (Be.D. in Stunden):	Zeit von der Aufnahme bis zum Ableben
Computertomographie (CT):	bei Erstellung eines CT's wird auf wesentliche Befund hingewiesen.
Gefäßdarstellung:	es erfolgte bei drei Patienten eine globale Angiographie.
Obduktion*:	wesentliche Sektionsbefunde sind vermerkt.
Medikation:	therapeutisch eingesetzte Medikamente werden erwähnt, soweit eine Wirkung auf das ZNS anzunehmen ist.

* Für die Bereitstellung der Befunde ist dem Vorstand des Rechtsmedizinischen Institutes der Universität Würzburg, Herrn Prof. Dr. Schwerd, herzlichst gedankt.

5.2. METHODE DER BLUTSERUMSPIEGELBESTIMMUNG

Die zu untersuchenden Patienten erhielten nach Abnahme von venösem Blut zur Leerwertbestimmung jeweils 200 µg TRH, 100 µg LHRH i.v., sowie 500 ml einer 6%-igen Arginin-Hydrochloridlösung, letztere mit einer Infusionszeit von 30 Minuten. Weitere Blutabnahmen erfolgten 15 Minuten, 30 Minuten, 60 Minuten, 90 Minuten und 120 Minuten nach Verabreichung der Releasinghormone bzw. der Infusion. Bei Sistieren der cardialen Funktionen erfolgte die letzte Abnahme nach EKG-Anzeige.

Die abgenommenen Blutproben wurden in Lithium-Heparinat behandelte Plastik-Reagenzgläser umgefüllt und sofort kühl abzentrifugiert. Danach wurde zu gleichen Mengen (je 0,5 ml) das so gewonnene Plasma tiefgefroren und am Tage der radio-immunologischen Bestimmung zur weiteren Behandlung aufgetaut. Es wurde jeweils eine Doppelbestimmung der gleichen Probe vorgenommen.

Die Bestimmung der Hormone erfolgte mit der Doppelantikörpermethode: dazu wird die aus der jeweiligen Patientenprobe zu bestimmende Hormonmenge mit einem hormonspezifischen Antiserum und einem Immunosorbenten (2. Antikörper) inkubiert. Gleichzeitig wird Antiserum und jeweils fünf Eichlösungen zur Leerwertbestimmung bzw. zum Erstellen einer Eichkurve gesondert mitinkubiert. Alle angesetzten Lösungen werden mit radioaktiv-markiertem Jod 125-Hormon abgesättigt, sodaß die zu untersuchende Probe in der Menge des jeweils vorliegenden Patientenhormons relativ weniger radioaktiv meßbare Aktivität aufweist. Um diesen Meßvorgang zu ermöglichen, wird Präzipitations-Antiserum mit allen Proben inkubiert, der Überstand verschüttet und durch Zusatz eines erneuten Puffers die Radioaktivität bei einer Zählzeit von einer Minute bestimmt. An einer Eichkurve lassen sich die Hormonmengen ablesen.

Die Bestimmung der Werte im Plasma für Cortisol, Wachstumshormon, Prolaktin, LH, TSH, T3 und T4 erfolgten im Neuroendokrinologischen Labor (Leitung: Priv.-Doz. Dr. E. Halves) der Neurochirurgischen Universitätsklinik Würzburg.

5.3. CORTISOL

Das durch Doppelantikörpermethode bestimmte Plasma-Cortisol erfolgte mit dem RIA-Kit der Fa. Diagnostic Products Corporation (Los Angeles California USA). Auftretende Kreuzreaktionen mit anderen natürlich vorkommenden Steroiden betragen weniger als 1 %.

Normalwerte des Labors:

Basalwert:	11,65	±	4,16 µg/dl	
Maximalwert:	28,79	±	9,29 µg/dl	(nach Insulin-Hypoglykämie)

WACHSTUMSHORMON

Die nach der Doppelantikörpermethode vorgenommene STH-Messung erfolgt mit dem Kit der Fa. Serono-Biomedica. Kreuzreaktionen mit anderen Hormonen können bei der Bewertung der Ergebnisse vernachlässigt werden. Die Normalwerte nach Angaben des Herstellers liegen zwischen 0 und 6,5 ng/ml, die des eigenen Labors weisen einen

Basalwert:	1,19	±	1,24 ng/ml	
Maximalwert:	18,36	±	9,55 ng/ml	(nach Insulin-Hypoglykämie)

auf.

PROLAKTIN

Zur Bestimmung des Prolaktins nach dem Doppelantikörperprinzip wird ein RIA-Kit der Fa. Serono-Laboratories (Boston, USA) verwendet. Die Normwerte betragen nach Angaben des Herstellers für

Männer: 5,68 ± 2,5 ng/ml und
Frauen: 9,12 ± 3,41 ng/ml
(nach der Menopause: 4,84 ± 2,39 ng/ml).

Laborwerte:

Männer, basal: 9,72 ± 3,4 ng/ml, maximal: 43,9 ± 18,8 ng/ml.
Frauen, basal: 11,36 ± 8,5 ng/ml, maximal: 67,44 ± 31,2 ng/ml.
(nach Gabe von 200 µg TRH)

TSH

Die nach dem Doppelantikörperprinzip vorgenommene Bestimmung erfolgte mit dem RIA-Kit der Fa. Becton-Dickinson (USA). Aus Gründen der Vergleichbarkeit werden die µU in ng angegeben (5 µU je 1 ng) und entsprechen damit der angegebenen Standardumrechnung.

Bei euthyreoter Stoffwechsellage gibt der Hersteller den Normwert um 0,96 ± 0,44 ng/ml an.

Laborwerte:

Basalwert: 1,01 ± 0,47 ng/ml
Maximalwert: 3,68 ± 1,87 ng/ml (nach Gabe von 200 µg TRH)

LUTEOTROPES HORMON

Die nach dem Doppelantikörperprinzip vorgenommene Bestimmung erfolgte mit dem RIA-Kit der Fa. Serono. Die Mengenangabe erfolgt in ng/ml.

Normalwert nach Angaben des Herstellers:

Männer:	2-6 ng/ml
Frauen:	2-6 ng/ml mit Ausnahme der zyklusabhängigen Schwankungen
Menopause:	15-30 ng/ml.

Laborwerte:

Basalwert:	2,66	± 2,17	ng/ml
Maximalwert:	11,6	± 6,9	ng/ml (nach Gabe von 100 µg LHRH)

PERIPHERE SCHILDDRÜSENPARAMETER

T_3: Die Messung des Trijodthyronin erfolgt durch RIA der Firma Serono

Normbereich: 0,6 ng/ml bis 1,7 ng/ml

T_4: Die Messung des Gesamt-Thyroxin erfolgt durch RIA der Firma Serono

Normbereich: 45 ng/ml bis 115 ng/ml

6. UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE

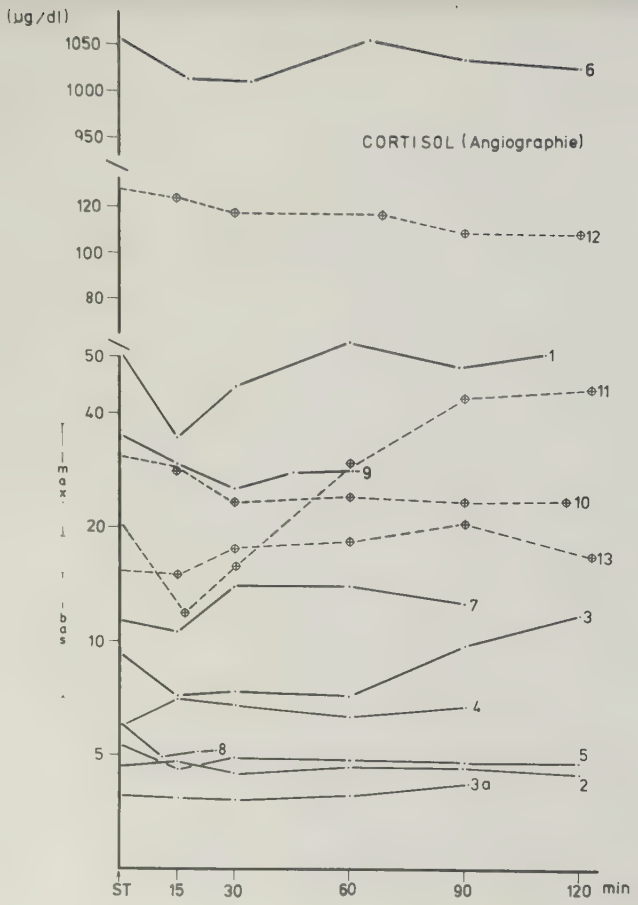
VORBEMERKUNG

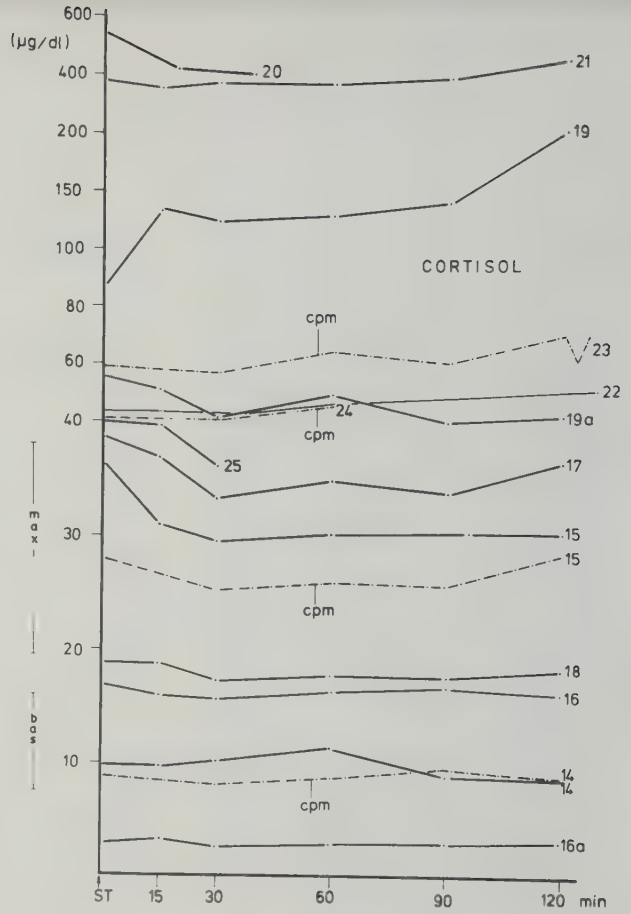
Aus Gründen der Übersichtlichkeit erfolgte die graphische Darstellung der Werte der einzelnen Patienten getrennt nach angiographierten (n= 12) und nicht angiographierten (n = 13) Verunfallten.

Die Kurvenverläufe der jeweils mit "Angiographie" gekennzeichneten Übersichten sind dort besonders gekennzeichnet, wo eine Restdurchblutung nachweisbar war (10/11/12/13). Mit Ausnahme des Kurvenverlaufes von Patient 19 und 14 haben bei allen Patienten die Kriterien des klinischen Hirntodes vorgelegen. Diese sind dann aber im Verlauf 19a gegeben. Die mit "cpm" markierten Verläufe stellen Wertbestimmungen unter Gabe von 50 mg Chlorpromazin (Megaphen) heraus. Die Patienten Nr. 14 und 15 wurden demnach zweifach untersucht. Die mit dem Kennbuchstaben "a" ausgewiesenen Nummern weisen auf eine Wiederholung des Testes zu einem späteren Zeitpunkt hin. Bei zeitlich kürzeren Kurvenverläufen liegt ein einsetzender Herz-Kreislaufstillstand vor, der Zeitpunkt der letzten Blutabnahme entspricht dem Kreislaufversagen.

Pat	Alter (J.)	Sch.-H-Tr.	O P	Behandl Dauer	Gefäßdarstellg.	EEG	CT	Atmung	Obduktion	Medikation
1	♂ 20	gedeckt	—	14 Std.	PICA (im Ansatz)	iso-el.		Schnapp	Brücken-blutung	Dopamin
2	♂ 22	gedeckt	—	15	keine	iso-el.	diffus. Ödem	~	hochgradige Schwellung	Dexamethas
3	♂ 17	frontaler Bolzenschuß	—	14	keine			~	Stammganglı u. Bruckenblutg Hirnodem	Dexamethas DDAVP
4	♂ 44	Subdur. Häm. Kontusion	Bohr-loch	28	keine	iso-el.		~	Sellafraktur Mittelhirn-Bruckenblutg	Dopamin
5	♂ 55	Subdur Häm	Bohr-loch	21	keine	iso-el.	Ödem Subdur. H.	insuff Spontan	keine	Dexamethas
6	♀ 18	gedeckt	—	2	keine			~	Sellafraktur große Brucken-blutung	Dopamin
7	♀ 19	gedeckt	—	12,5	keine		mäßiges Ödem	~	Kompression der groß Hals-gefaße, Reflextod	Dexamethas
8	♂ 15	gedeckt	—	1,5	keine			~	Hirnödem, dekomp. hypo-volam Schock	Dopamin Dexamethas
9	♀ 48	Subdur. Häm. Intracereb. H.	—	5	keine			~	Brückenblutg. Hirnödem	———
10	♂ 18	offen Subdur. Häm.	—	4	PICA - Darstellung	iso-el.	Odem Subdur. H.	Schnapp	Hirnödem Kleinhirnblutg	Dexamethas
11	♂ 17	Subdur. Häm.	Bohr-Loch	8	verzögerter, intracerebral. Kreislauf			Schnapp	Brückenblutg. Sella-Fraktur	Dexamethas
12	♀ 25	Epi-u. Subd. Häm., Kontus.	Ost.kl. Trep.	16	Art. carotis - Darstellung	iso-el.		~	Sella-Fraktur Marklagerblutg Hirnödem	Relaxans Dopamin
13	♀ 22	gedeckt	—	8	verzög. Art. carot-Darstellung (5 Std. vor dem Test)	iso-el.		Schnapp	Sch-Basisfrakt. Brucken- u Stammgang blt g	Dexamethas

Pat	Alter (J)	Trauma	OP	Be.D. std	CT	EEG	Atmung	Obduktion	Medikation	Besonderheit
14	♂ 16	offen, Mittelhirnsynd.	———	43	stammnahe Blutung Ödem	hochgrad. allgem. verand.	zeitweise Triggern	keine	Dexamethas Barbiturat Diazepam	Test 7 Std vor d diss Tod
15	♀ 63	Subd Häm	Erweiter Bohrloch	130	Subd Häm	isoel. >24 std	~	Ödem, zentral Autolyse	———	Bagatelltrauma
16	♂ 26	seitl Bolzen-schuß	osteoklast bifrontale Kraniotomie	241	mass Hama-tocephalus	hochgrad. allgem. verand.	zeitweise Triggern	traum. Hirn-erweichung	Dexamethas Barbiturat Carbamazepin	Testwiederholung 60 Std pra finem "
17	♂ 42	Kontusionsblt g.	———	56	Kontusions-blutung		~	Ventrikel - Mittelhirn - Ponsblutung	Dexamethas Barbiturat	» am Vortag
18	♂ 56	SHT III° gedeckt	———	55			~	Pons- u Ventri-kelblt g. Autolyse	———	
19	♂ 27	Epid Häm Hirnodem	osteoklast Kraniotomie	75	Epid Ham.	li isoel re ó-Gr burst s.		Odem, intra-vitale Autolyse	Dexamethas Carbamazepin	Test bei Aufnah-me u 3 Std pra finem
20	♂ 17	gedecktes SHT III°	———	0,8		isoel	~	multiple, intra-cerebrale Einblutungen	———	
21	♂ 19	gedecktes SHT III°	Bohrloch	13			~	Marklagerblt g Odem	Dexamethas Dopamin	
22	♂ 52	gedecktes SHT III°	———	5	multiloculare Blutung		~	Ventrikelblt g Odem	———	
23	♂ 30	Epid Häm Kontusionsblt g.	osteoklast. Kraniotomie	91	ventrikelnahe (III) Marklager-blutung		insuff Spontan	Odem, intra-v.tale Autolyse	Dexamethas. Dopamin Phenytoin	klinische Angaben unvollstandig postop kurze Ruckkehr des Cornealreflexes
24	♂ 47	Schußverletz g Epid. Häm	osteoklast. Kraniotomie	26	Epid Ham Ventrikelblt g.		~	keine	Dexamethas Phenytoin	
25	♀ 39	Gedeckt Kontusionsblt g	———	182	stammnahe Blutung	hochgrad. allg verä irr. Hypox	insuff Spontan	keine	Barb, Diazep Phenytoin Relaxans	


(µg/dl)
1050
1000
950
120
100
80
50
40
20
10
5
CORTISOL (Angiographie)
6
12
1
11
9
10
13
7
3
4
8
5
3a
2
ST
15
30
60
90
120
min

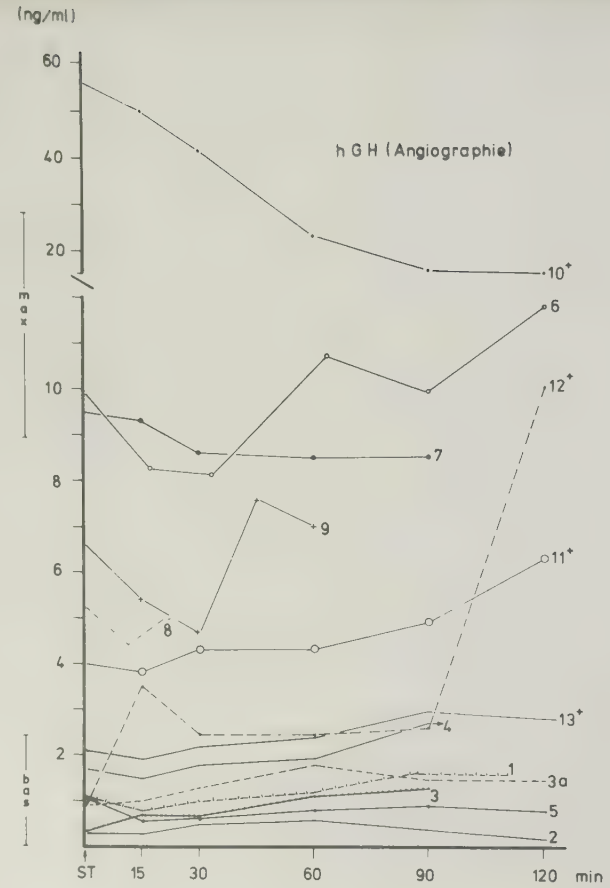

(µg/dl)
600
400
200
150
100
80
60
40
30
20
10
CORTISOL
20
21
19
23
22
24
19a
25
17
15
15
18
16
14
14
16a
cpm
ST
15
30
60
90
120
min

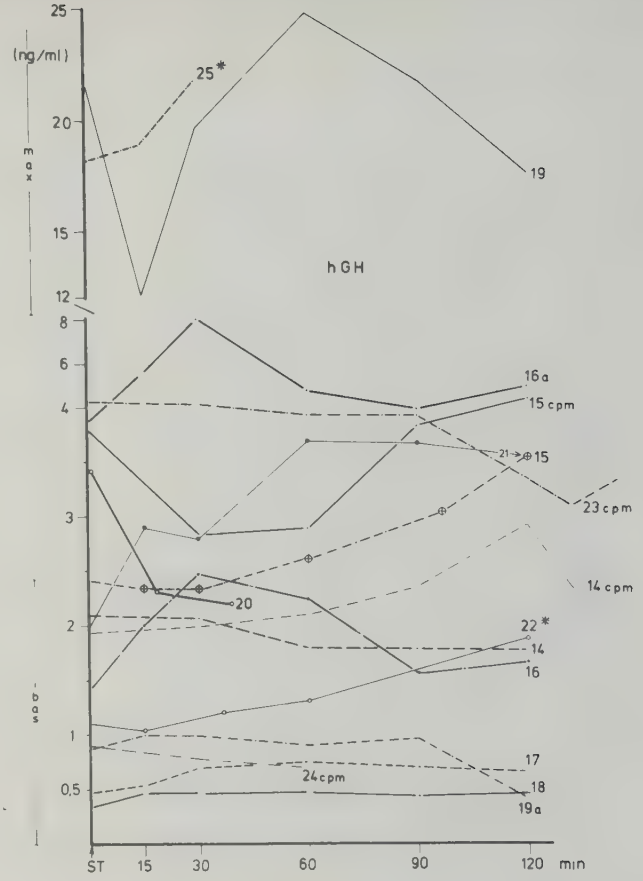
Wie unter 3.2.1. (Adrenocorticotropes Hormon) auf Seite 14 erwähnt, lassen die Probleme bei der quantitativen Erfassung von ACTH die routinemäßige Bestimmung dieses Hormons derzeit noch nicht zu.

Als indirekter Parameter für die Corticotropinsekretion wird die Spontansekretion von Cortisol untersucht. Ein Stimulationsverfahren kommt hier also nicht zur Anwendung.

6.1. CORTISOL

Die insgesamt 30 Kurvenverläufe der 25 untersuchten Patienten zeigen keine auffällige Häufung in bestimmten Wertbereichen. Den im eigenen Labor ermittelten Normbereich erreichen lediglich die Patienten 3, 7, 14 und 16. Mit Ausnahme von Patient Nr. 8 wurden die im Subbasalbereich ermittelten Patientenwerte alle in den Morgenstunden abgenommen. Dieser Umstand muß in Kenntnis der tageszeitlichen Schwankungen von Cortisol entsprechend berücksichtigt sein. Alle übrigen Kurvenverläufe bewegen sich im erhöhten, z.T. übermaximalen Bereich. Es fällt weiterhin auf, daß bei Wiederholung der Bestimmung (19/19a, 16/16a, 3/3a) die Untersuchung zum jeweils späteren Zeitpunkt (a) niedrigere Werte ergibt. Letztendlich treten in den 15- bzw. 30- und 60-Minuten-Werten sogenannte "Senken" auf, welche durch Verdünnungseffekt bei kurzfristiger Gabe von 500 ml Arginin-Hydrochlorid bedingt sind. Der Verlauf der Kurve 11 läßt ein deutliches Ansteigen nach dem "15-Minuten-Verdünnungsknick" erkennen (Gabe von 100 mg Dexamethason vor Abnahme des 60-Minuten-Wertes). Hier ist möglicherweise ein durch Kreuzreaktivität bedingter Anstieg gegeben.

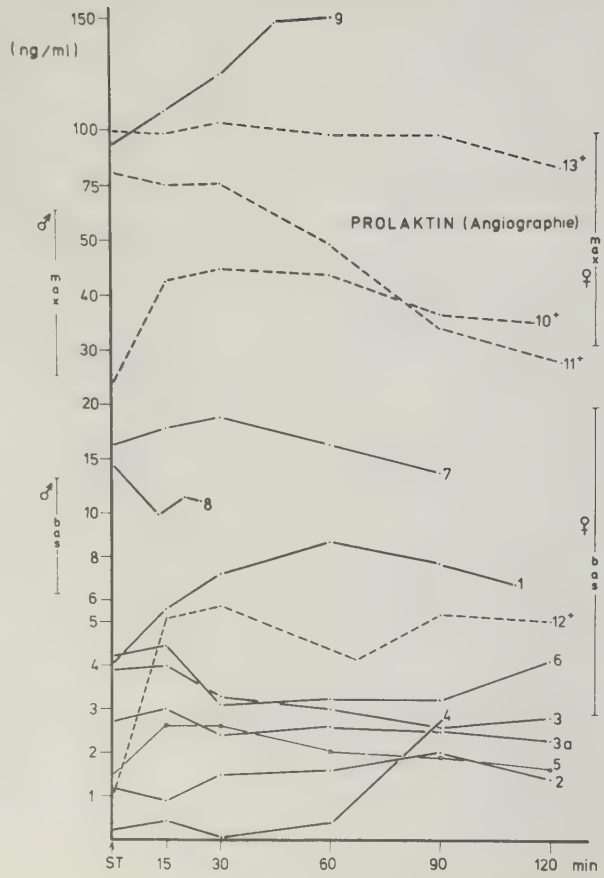

(ng/ml)
60
40
20
10
8
6
4
2
exa
ans
hGH (Angiographie)
10+
6
12+
7
9
11+
8
13+
4
1
3a
3
5
2
ST
15
30
60
90
120
min

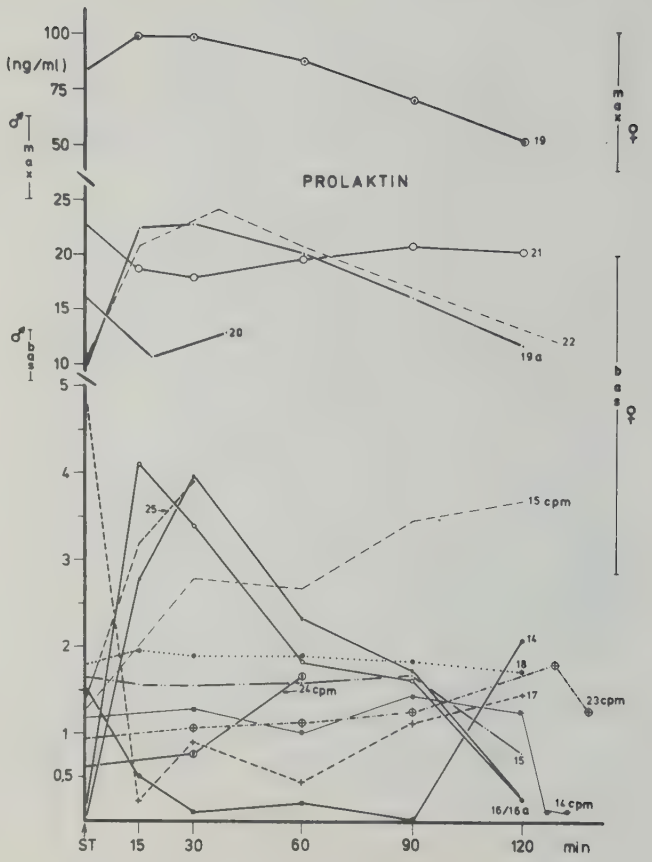

25
(ng/ml)
20
15
12
exa
25*
19
hGH
8
6
4
3
2
1
0,5
ans
16a
15 cpm
21→15
23 cpm
14 cpm
20
22*
14
16
17
24cpm
18
19a
ST
15
30
60
90
120
min

6.2. WACHSTUMSHORMON (STH, hGH)

Bei einem Normbasalbereich von 1,19 ± 1,24 ng/ml läßt sich eine Beurteilung der STH-Werte lediglich unter dem Gesichtspunkt einer versuchten Stimulation vornehmen. Eine Stimulation wurde mit Aminosäuren (hier Argininhydrochlorid) versucht. Es wird vornehmlich von unspezifischen Schwankungen ein linearer Verlauf beobachtet, mit Ausnahme von Nr.12 und Nr.19. Aus Gründen der Darstellbarkeit wurden die Absolutwerte der Patienten 25 durch den Faktor 3 verkleinert, bei Nr.22 durch den Faktor 2. Hohe Ausgangswerte und Verläufe in Maximalbereichen finden sich bei Nr.6/10/19/25.

Patienten mit kurzer Überlebenszeit haben ihre Ausgangswerte alle über dem Basalbereich bzw. an dessen oberer Grenze (13/22). Die genauen Behandlungszeiten sind der tabellarischen Übersicht zu entnehmen. Die Kurvenverläufe der Patienten mit geringer Restdurchblutung sind wiederum gekennzeichnet (+).

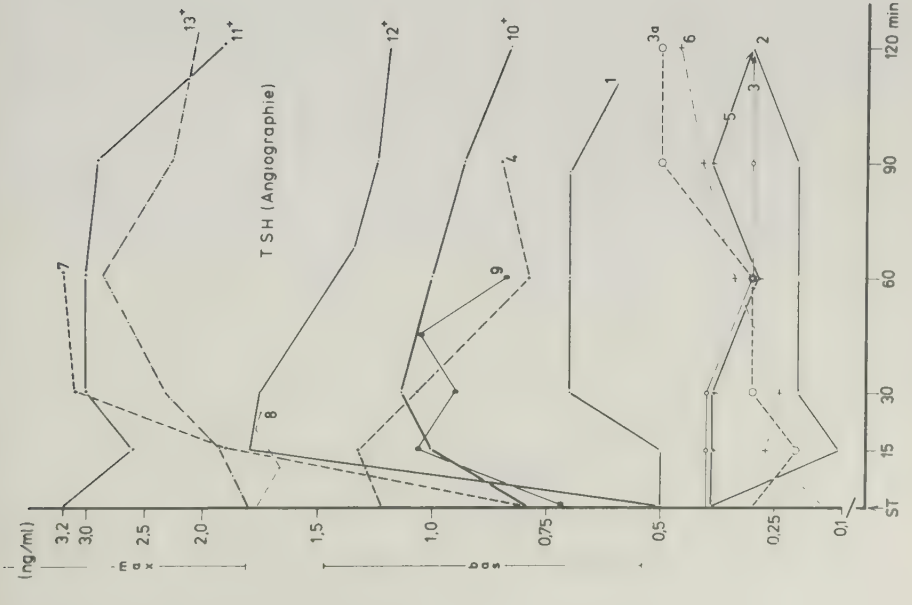

(ng/ml)
150
100
75
50
40
30
20
15
10
8
6
5
4
3
2
1
♂
♀
PROLAKTIN (Angiographie)
9
13+
10+
11+
7
8
1
12+
6
4
3
3a
5
2
ST
15
30
60
90
120
min

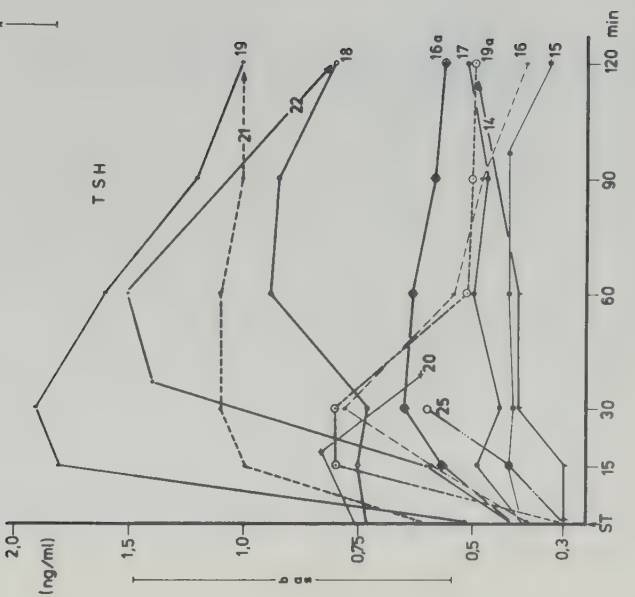

(ng/ml)
100
75
50
25
20
15
10
5
4
3
2
1
0,5
♂
♀
PROLAKTIN
19
21
22
20
19a
25
15 cpm
24 cpm
14
18
17
23cpm
15
16/16a
14 cpm
ST
15
30
60
90
120
min

6.3. PROLAKTIN

Ein Überblick über die Werte zeigt eine deutliche Häufung im basalen - bzw. subbasalen Bereich. Die hier liegenden Kurvenverläufe lassen keine Stimulation erkennen.
Eine gute Stimulation zeigt dagegen der Patient Nr.19 zum Zeitpunkt a und Nr.22. Der bei Pat.19 70 Stunden zuvor durchgeführte Test (Verlauf 19) zeigt dabei erheblich höhere Werte. Die Patienten mit Restdurchblutung (10/11/12/13) ergeben zwar keine einheitliche Gruppe, weisen aber zusammen mit Nr.9 spontan hohe Ausgangswerte auf (Ausnahme Nr.12).

Die im Labor ermittelten Norm- bzw. Maximalbereiche (nach Geschlecht getrennt gekennzeichnet) erreichen die Patienten mit kurzer Behandlungsdauer (7/8/20/22).

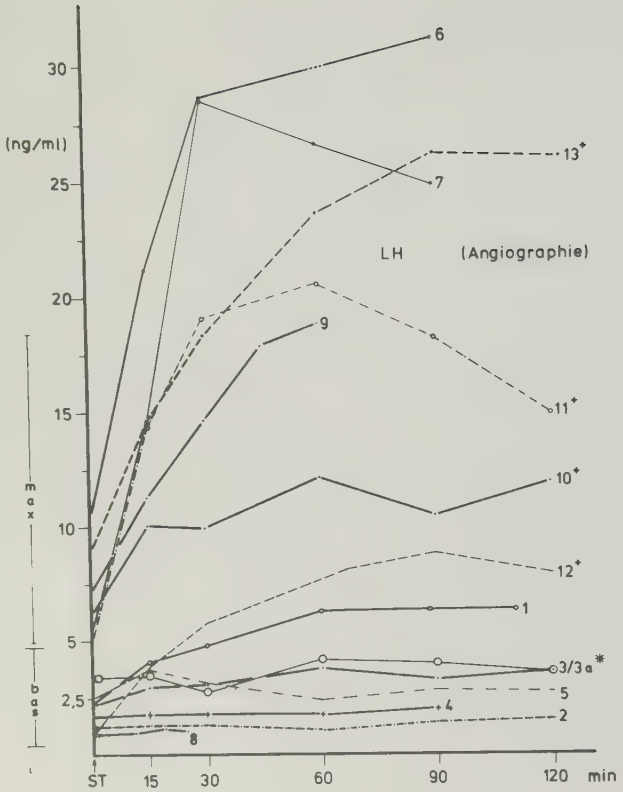

(ng/ml)
3,2
3,0
2,5
2,0
1,5
1,0
0,75
0,5
0,25
0,1
max
bas
ST
15
30
60
90
120 min
TSH (Angiographie)
1
2
3
3a
4
5
6
7
8
9
10+
11+
12+
13+

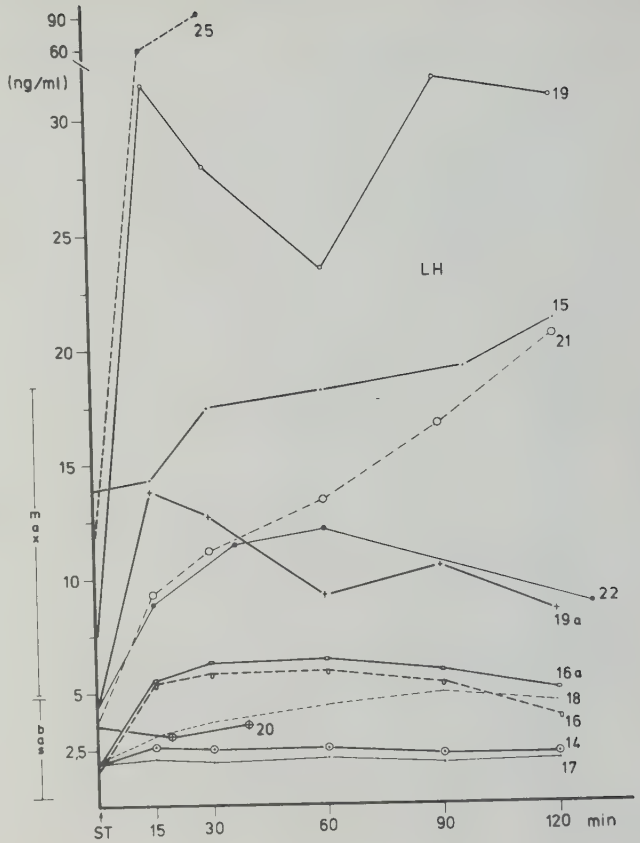

max
TSH
2,0
(ng/ml)
1,5
1,0
0,75
0,5
0,3
bas
ST
15
30
60
90
120 min
14
15
16
16a
17
18
19
19a
20
21
22
25

6.4. THYREOIDEA-STIMULIERENDES HORMON (TSH)

Wie bei Prolaktin, wurde die Stimulation durch TRH versucht. Die Kurvenverläufe sind auch hier ohne einheitliche Charakteristik. Eine Stimulation gelingt wohl bei 19, 22 (wenig), 7 und 12. Keiner der Langbehandelten (15/16/19a/25) zeigt ausreichende Basalspiegel, andererseits lassen sich diese nicht von Patienten mit kurzer Behandlungsdauer (2 Stunden bis 21 Stunden, bei Patient 2/3/3a/5/6) signifikant unterscheiden.

Durch eine gleichzeitige Mitbestimmung der Serum-Werte für T_3 und T_4 konnte für alle Patienten eine hyperthyreote Stoffwechsellage ausgeschlossen werden. Damit bestand keine Hemmung von TRH durch eine eventuell prätraumatische Hyperthyreose.


(ng/ml)
30
25
20
15
10
5
2,5
LH (Angiographie)
6
7
13*
9
11*
10*
12*
1
3/3a*
5
4
2
8
ST
15
30
60
90
120
min


90
60
(ng/ml)
30
25
20
15
10
5
2,5
LH
25
19
15
21
22
19a
16a
18
16
20
14
17
ST
15
30
60
90
120
min

6.5. LUTEOTROPES HORMON (LH)

Bei einer wiederum gleichmäßigen Verteilung der Ausgangswerte ohne umschriebene Häufung in bestimmten Wertbereichen zeigt sich hier weniger der Charakter einer linearen Kurvenführung. Häufiger wird ein Anstieg aus Basalbereichen in Maximalbereiche bzw. steile Anstiege aus mittleren Maximalbereichen in Übermaximalbereiche beobachtet. Patienten mit kurzer Überlebenszeit zeigen kein einheitliches Verhalten. Eine Stimulation ist bei den "Restdurchbluteten" erkennbar, weiterhin bei 19 (nicht hirntot), 25/21/22. Aus Gründen der besseren Übersichtlichkeit wurden die Absolutwerte der Kurvenverläufe 3/3a mit dem Faktor 2 multipliziert und so graphisch wiedergegeben. Die im Labor ermittelten Basal-Normalwerte ($2{,}66 \pm 2{,}17$ ng/ml) und Maximalwerte ($11{,}6 \pm 6{,}9$ ng/ml) wurden graphisch entsprechend herausgestellt.

7. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

CORTISOL

Es zeigt sich ein insgesamt gleichförmiger Kurvenverlauf ausgehend von individuellen Niveaus. Es wurde darauf hingewiesen, daß lediglich die Patienten 3/7/14 und 16 "normale" Basalwerte aufweisen. Die unter physiologischen Bedingungen beobachteten Subbasalwerte in der 2.Tageshälfte können bei den hier aufgeführten Patienten nicht zur Argumentation herangezogen werden, da bis auf Nr. 8 (21.00 Uhr) sämtliche Bestimmungen in den Morgenstunden durchgeführt wurden. Die zumindest immer leicht erhöhten Cortisol-Spiegel nach Trauma (BOUZARTH, 7, CAREY, 12, PARENT, 49) können hier ebenfalls nicht angeführt werden, da nicht zu erwarten ist, daß bei den Zeichen des klinischen Hirntodes sog. Streßbedingungen vorliegen, welche erhöhte Cortisolwerte liefern. Nun lassen sich diese aber sogar bis in übermaximale Bereiche feststellen. Selbst unter gleichzeitiger Dexamethason-Applikation wird eine durchgehende Suppression nicht beobachtet (7/10/13/16/17/19/19a/21/23/24). Das auffällige Kurvenverhalten von Nr.11 kann durch eine hohe therapeutische Dosis von 100 mg Dexamethason beeinflußt worden sein (Kreuzreaktivität). Auf den sog. "Verdünnungsknick" bei rascher Infusion von 500 ml Arginin-Hydrochloridlösung mit Senken in den 15- bzw. 30-Minuten-Bereichen wurde hingewiesen. Bei der Beurteilung muß offensichtlich von einer Entkopplung der CRF-ACTH-Cortisol-Achse ausgegangen werden. Die Verwendung der Bezeichnung des "Stresses" sollte also hier keine Anwendung finden; so ist bei der Patientin Nr.6 vor Aufnahme in die Klinik mit 2-stündiger Behandlungsdauer (zur Angiographie) ein mindestens bereits

48 Stunden bestehender Hirntod bekannt gewesen. Die exzessiv hohen Cortisol-Werte lassen sich nicht als streßinduziert, sondern entkoppelt interpretieren. Andererseits bestehen Hinweise auf eine mögliche Erschöpfbarkeit des Cortisol-pools, wie in 3/16/19 und den zu einem späteren Zeitpunkt wiederholten Untersuchungen (a) abzulesen ist.

Ein entsprechendes funktionsdynamisches Verhalten wurde von VARMA (63) für HGH festgestellt.

Die biologische Halbwertszeit für Cortisol beträgt zwischen 60 und 90 Minuten. Bei nachgewiesener, nicht vorhandener Hirndurchblutung ist deshalb nicht erkennbar, wie die Maximalspiegel unterhalten werden. Man muß derzeit davon ausgehen, daß bei einer vorgegebenen Entkopplung des Regelkreises noch nicht genauer anzugebende Stellgrößen vorliegen, die einen individuellen Cortisolspiegel unterhalten.

Ergänzend ist festzustellen, daß die Spontanfluktuationen von Cortisol durch die vorgenommene Applikation der Releasing Hormone keine Beeinträchtigung erfahren.

WACHSTUMSHORMON (STH, hGH)

Bei einem Basalwert von 1,19 ± 1,24 ng/ml für STH können die Werte nur Auskunft über eine evtl. Stimulierbarkeit ergeben. Der Versuch erfolgte durch Verabreichung von Aminosäuren (Arginin-Hydrochlorid). Der als Wachstumshormonstimulans bekannte Einfluß durch Streß sollte in der Phase des klinischen Hirntodes keinen Einfluß haben. Es ist bekannt, daß die Ausschüttung des Hormons stoßweise in sog. "bursts" erfolgt, bei einer Halbwertszeit von 20 bis 30 Minuten ist somit eine länger anhaltende Wirkung und damit ein erhöhter Spiegel der kurz Verunfallten denkbar. In diesem Sinne könnten die Kurvenverläufe von 6/7/8/9/10/20/21 und 22 interpretierbar sein. Denkbar ist auch eine Aktivierung vermittelnder Faktoren oder Hormone (Somatomedine) zum Zwecke der protrahierten STH-Wirkung (nach LABHART, 39). Als Arginin-induzierte Stimulation sollte lediglich der Kurvenverlauf von 11 und evtl. 21 angesprochen werden. Ein deutlicher Unterschied besteht in den Kurvenverläufen von Nr.19 und seiner Wiederholung 19a. Während in der Phase des noch nicht eingetretenen klinischen Hirntodes streßbedingte Maxima vorliegen, lassen sich bei Wiederholung 3 Stunden vor dem Herz-Kreislaufversagen Werte im unteren Basalbereich ermitteln. Hierbei zeigt sich kein Hinweis für eine Stimulierbarkeit. Die streßinduzierte STH-Erhöhung wird bei CAREY (12), GOTTSTEIN (24) und VARMA (63) bestätigt. Daß eine wesentliche Beeinträchtigung des HHS bei Schädel-Hirn-Verletzten - kontrolliert an STH, LH und FSH - nicht vorliegt (BRANDT, 9) kann in den eigenen Untersuchungen nicht bestätigt werden. Nach IMURA (32) geht die STH-Erhöhung mit einer "beta adrenergic blockade" bzw. "alpha stimulation" einher.

Ein ähnliches Verhalten wie Patient Nr.19 zeigt Patient Nr. 16 bezüglich der Testwiederholung zum Zeitpunkt a. Die Gabe von Chlorpromazin beeinflußt den Kurvenverlauf von STH offensichtlich nicht.

Die sehr hoch gemessenen Werte bei Nr.25 könnten durch die oben erwähnten, vermittelnden Somatomedine (LABHART, 39) bedingt sein, nachdem bei raschem Kreislaufversagen die Phase des klinischen Hirntodes erst kurz vor Durchführung des Testes zu erheben war.

Zum Verlauf der Kurve von Patient Nr.12 ist festzustellen, daß er rasche Anstieg zwischen der 90. und 120. Minute eher durch eine spontane Sekretion als durch eine echte Stimulation erfolgt. Dafür spricht der Charakter des Kurvenverlaufes. Bei Stimulation durch TRH und LHRH zeigt dieser Patient offensichtlich eine endokrine Reaktion.

"Kurzzeitbehandelte" zeigen in der Gruppe der "Angiographierten" Werte oberhalb des Basalbereichs. Dagegen finden sich die Werte der "Langzeitbehandelten" in darunterliegenden Bereichen, wobei berücksichtigt werden muß, daß der angiographische Nachweis des Hirntodes nicht immer geführt worden ist.

Eine Erhöhung der Spiegel durch therapeutische Dopamin-Gabe wie sie unter L-Dopa beobachtet wird, läßt sich nicht feststellen (Blut-Hirn-Schranke).

Es gelingt also nicht der Nachweis, daß in der Phase des klinischen Hirntodes die Wachstumshormonproduktion sistiert, andererseits ergibt sich kein eindeutiger Hinweis für einen STH-Anstieg auf Arginin-Hydrochlorid.

PROLAKTIN (hPRL)

Während die Regulation der Prolaktin-Sekretion über den Hypothalamus durch Prolaktin-inhibiting-factor(en) vorgenommen wird, läßt sich eine Stimulation direkt durch TRH-Wirkung auf die Hypophysenvorderlappenzellen vornehmen (ABBOUD, 1).
Wie bei Wachstumshormon führen auch Hunger, Streß, Operationen zum Anstieg des Prolaktins, nicht dagegen eine Hypoglykämie. Dagegen stimuliert Arginin ebenso Prolaktin (39). Das am Hypothalamus wirkende Chlorpromazin mit Senkung des Prolaktin-Spiegels (über PIF) wird entsprechend berücksichtigt. Bei einer relativ kurzen Halbwertszeit von 15 bis 20 Minuten bestehen geschlechtsspezifisch verschiedene Basal- bzw. Maximalbereiche, welche durch das jeweilige Lebensalter bestimmt sind.

Im Gegensatz zu anderen Hormongruppen zeichnen sich hier funktionsdynamisch zwei Gruppen ab. Während Patienten mit geringgradiger Restdurchblutung Prolaktinspiegel im Maximalbereich (Ausnahme Nr. 12, hier Basalbereich) aufweisen und Patienten mit kurzer Überlebenszeit ein ähnliches Verhalten zeigen, läßt sich eine Häufung der Patienten mit längerer Überlebenszeit im Subbasalbereich dokumentieren. Die Einzelkurvenverläufe zeigen dortselbst kein Stimulationsverhalten. Der Charakter des Kurvenverlaufes 19 im zunächst übermaximalen Bereich ist bei Wiederholung 3 Stunden präfinal (19a mit klinischem Hirntod) ähnlich, wobei die zuvor gemessenen Werte nicht mehr erreicht werden. Dieses funktionsdynamische Verhalten wurde bereits bei Cortisol und Wachstumshormon beobachtet. Allerdings läßt sich bei Prolaktin eine schwache Stimulation dennoch erkennen. Wie erwähnt, läßt sich eine Senkung von Prolaktin durch das wohl nur peripher wirksame Dopamin nicht erreichen. Das direkt an den Vorderlappenzellen wirkende TRH und Arginin zeigt bis auf die Kurvenverläufe 19/19a und 22 keine Wirkung.

Wegen des grundsätzlich andersartigen Steuerungsmechanismus (Hypothalamische Hemmung über PIF) ist ein Vergleich von Prolaktin mit anderen Hormongruppen von besonderer Bedeutung:

a) Vermutet man zunächst bei deutlich erhöhten hPRL-Werten eine Entkoppelung der Hypophyse von "PIF-Einflüssen" (wie bei Nr. 7/9/10/11/13/19/21), so läßt sich diese Annahme durch die TRH-Wirkung direkt an der Hypophyse mit Anstieg von Prolaktin nur bei den Patienten 9,19, ev. 7 und 10 erhärten. Eine bestätigende TRH-Wirkung mit Anstieg von TSH erkennt man wiederum bei Nr.7 und 19 (außerdem Nr.12).
Damit scheinen andererseits bei aufgehobener Hemmung und hypophysärer Spontansekretion die Patienten 11/13/21 für TRH nicht mehr erreichbar. Dieser Sachverhalt wird im TSH-Verlauf von Nr. 11/12/21 wiederum bestätigt.

b) Eine Erniedrigung der hPRL-Ausgangswerte weist bei Patient Nr. 1/2/3/5/14/16/17 unter Berücksichtigung der übrigen Partialfunktionen auf eine generelle Hypophyseninsuffizienz hin, während eine erhaltene hypothalamische Hemmung (allerdings ohne Stimulierbarkeit) bei Nr. 6/8/12/20 nicht auszuschließen ist. Eine indirekte Stimulation durch Chlorpromazin (CPM) gelingt bei durchweg subbasalen Ausgangswerten in keinem Fall.

Es lassen sich also Patienten mit hohen Prolaktin-Werten durch fehlenden PIF-Einfluß in direkt hypophysär (durch TRH und Arginin) stimulierbare und nicht stimulierbare trennen.

Andererseits grenzt sich bei Erniedrigung des Prolaktins eine Gruppe mit genereller hypophysärer Insuffizienz von einer nur partiell insuffizienten Gruppe ab. Eine Erklärung dafür wäre in der Dosisabhängigkeit von TRH zu sehen. Unter Berücksichtigung der erfolgten Gefäßdarstellung zeigen die Patienten mit geringer Restdurchblutung in keinem Fall einen Prolaktinanstieg bei erhöhten Ausgangswerten (Ausnahme Nr.12).

Ob bei Patienten mit kurzer Überlebenszeit ähnliche Mechanismen bei der Erhaltung erhöhter Prolaktin-Spiegel wie bei den (strukturverwandten) STH-Spiegeln vorliegen, indem Mediatoren eine protrahierte Wirkung bedingen, läßt sich nicht belegen. Bei einer HWZ von 15-20 Minuten scheint jedoch ein verzögerter Abbau vorzuliegen.

LUTEOTROPES HORMON (LH)

Ähnlich wie bei Wachstumshormon, läßt sich durch die Definition des Basalbereiches (2,66 ± 2,17 ng/ml)eine Aussage über die Stimulierbarkeit treffen.
Bei der Beurteilung muß von einer Halbwertszeit zwischen 30 und 60 Minuten ausgegangen werden, die Verstoffwechselung ist allerdings noch wenig bekannt.

Die Gonadotropinspiegel zeigen bei Patient Nr.1/6/7/9/11/12/13/19/19a/21/22/25 einen deutlichen Anstieg von LH auf LHRH-Gabe.

So beantworten offensichtlich die Patienten mit Restdurchblutung (11/12/13) die LHRH-Applikation, weiterhin Nr.7/9 und 6. Die letztgenannte Patientin war bereits über 48 Stunden im dissoziierten Tod. Ein einheitliches Verhalten der Patienten mit kurzer Überlebenszeit liegt nicht vor. Einen schwachen Anstieg zeigt die Patientin Nr.12 (mit Restdurchblutung) bei definiertem dissoziiertem Tod.
Eine Tendenz hinsichtlich der Partialfunktion von LH bei lange behandelten Patienten (15/16/19a/25) läßt sich nicht erkennen, sodaß sich hierbei noch nicht der Beginn einer gonadotropen Partialinsuffizienz erkennen läßt, wie er häufig nach Schädel-Hirn-Trauma beschrieben wird (RUDMAN, WEISS).

Es ist beachtenswert, daß der steile Kurvenverlauf aus erhöhten Basalspiegeln heraus bei sehr jungen Frauen beobachtet wird:

Nr.6 = 18 Jahre (J)
Nr.7 = 19 J
Nr.13= 22 J

Ein ebenso steiler Anstieg liegt bei der 39-jährigen Patientin Nr.25 vor.

Dagegen kann der Kurvenverlauf bei der Patientin Nr.15 (63 Jahre),durch die Menopause bedingt, als normaler, mit leicht erhöhtem Ausgangswert bei träger Stimulierbarkeit angesprochen werden.

Ein antigonadotroper Effekt von Prolaktin kann bei keinem der Patienten mit erhöhten hPRL-Werten in den dazugehörigen LH-Werten erkannt werden. Hier liegen vielmehr erhöhte LH-Werte vor, die durch die unmittelbare Verabreichung von LHRH erklärbar sind und den antigonadotropen Effekt von Prolaktin wohl überwiegen.

Eine Bestimmung von FSH wurde nicht vorgenommen, da ein weniger signifikanter Anstieg auf LHRH-Gabe erfolgt (WAGNER, 65) und sich differentialdiagnostisch keine zusätzlichen Aussagen zur gonadotropen Partialfunktion treffen lassen.

THYREOIDEA STIMULIERENDES HORMON (TSH)

Zur Beurteilung der thyreotropen Partialfunktion wurden die peripheren Schilddrüsenparameter (Trijodthyronin und Thyroxin, T_3 und T_4) mitbestimmt. Damit ließen sich bei allen Patienten eventuell vorbestehende hyperthyreote Stoffwechsellagen bzw. eine direkte Hemmung der TSH-Stimulation durch TRH ausschließen. Es zeigt sich ein gemischtes Verteilungsmuster mit ausreichend hohen Basalwerten bei Patienten mit kurzer Überlebenszeit bzw. mit geringgradiger Restdurchblutung. Eine eindeutige Stimulierung scheint dagegen nur bei Nr.7/12 und 19 zu gelingen. Auf die Dosisabhängigkeit der verabreichten Menge von TRH wurde bereits mehrfach hingewiesen. Dadurch wird aber nicht erklärbar, daß keiner der Patienten mit langer Behandlungszeit (15/16a/19a/25) nach Stimulationsversuch selbst keine ausreichenden Basalwerte erreicht. Daß das HHS für diese Patienten aus Gründen der Hämodynamik nicht mehr erreichbar ist, können die Ergebnisse von LH nicht bestätigen. Neben der Erschöpfung des Schilddrüsenhormonpools ist auch eine Einflußnahme über verabreichte Pharmaka (Phenytoin, Corticosteroide) bekannt. So vermindern hohe Corticoidgaben die Radiojodaufnahme bzw. senken Phenylhydantoine das Gesamtthyroxin im Serum (39 LABHART). In der Gruppe der angiographierten Patienten scheint die Behandlungsdauer allerdings zu kurz, als daß diesbezüglich eine Tendenz erkennbar wäre.
Herauszustellen sind die maximal erhöhten Werte für STH, LH und Cortisol der Patientinnen Nr. 6 und Nr.25, die sich deutlich von den subbasalen Werten von TSH abheben. Hier liegt eine echte Dissoziation der Partialfunktionen vor! Es ist anzumerken, daß bei der Patientin Nr.6 vor Testung ein mindestens 48-stündiger dissoziierter Tod vorlag. Die 2-stündige Behandlungsdauer (siehe Übersicht S. 32) resultiert aus der vorgenommenen Gefäßdarstellung zur Diagnostik. Die Patientin Nr.25 wurde dagegen 182

Stunden behandelt. Den Abfall von TSH bestätigen weiterhin vergleichende Messungen bei Patient Nr.16 und Nr.19 zum jeweils späteren Zeitpunkt a. Während Nr.19 noch stimulierbar erscheint, läßt der Kurvenverlauf des gleichen Patienten zum Zeitpunkt a diese Wertung nicht mehr zu.

Die Patienten, die eine geringgradige intracerebrale Restdurchblutung zeigen, liegen mit ihren Werten im Basalbereich (10/12) oder darüber (13) und reagieren mit einem mäßiggradigen Anstieg auf TRH-Gabe. Die durchwegs hohen Ausgangswerte bei Nr.13 bei allerdings ausschließlicher Stimulierbarkeit für LH lassen auf eine Entkopplung des Regel-Funktionskreises schließen. Die niedrigen Cortisol-Spontanfluktuationen widerlegen diese Annahme nicht.
Der Patient Nr.11 stellt insofern eine Besonderheit dar, als er bei der Bestimmung der peripheren Schilddrüsenparameter die höchsten Werte für T_3 und T_4 unter allen Patienten zeigt:

T_3 = 2,7 ng/ml
T_4 = 86 ng/ml

Die gleichzeitig vorliegenden Maximalspiegel des Patienten Nr.11 bei TSH sprechen für eine Entkopplung des Regelkreises TRH-TSH-T_3/T_4. Die übrigen Partialfunktionen zeigen bei Nr.11 exzessiv erhöhte Prolaktinwerte, hohe STH-Werte (ohne Stimulierbarkeit), erhöhte LH-Werte (stimulierbar) und erhöhte Cortisol-Spontanfluktuationen.

Die nur schwachen Anstiege von TSH (1/4/9/10/16/19a) sind durch die dosisabhängige Wirkung von TRH erklärbar, die ev. durch eine ungenügende Hämodynamik bei intaktem Organ mitgetragen werden.

8. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Untersuchung werden insgesamt 25 verunfallte Patienten, zum Teil mehrfach, auf ihre Stimulierbarkeit des hypothalamisch-adenohypophysären Systems hin untersucht. Es erfolgt eine Aufteilung in zwei Kollektive: angiographierte und nicht angiographierte Patienten.

Bei allen angiographierten Patienten lagen die neurologischen Zeichen des klinischen Hirntodes vor; diese werden teilweise zusätzlich mit EEG dokumentiert. Soweit bei diesen Patienten eine geringste Darstellung intracerebraler Gefäße bei der Angiographie gelang, ist dies in der tabellarischen Übersicht auf Seite 32 vermerkt.

Die Gruppe der Nichtangiographierten, ebenfalls unter den Kriterien der klinisch-neurologischen Untersuchung hirntoten Patienten, zeigt bei vier Patienten (14/16/19/25) hirnelektrisch Restaktivitäten, sodaß für diese Patienten die Diagnose des dissoziierten Todes definitionsgemäß nicht erfüllt ist.

Verunfallte Patienten mit Zeichen des eingetretenen klinischen Hirntodes lassen sich aus neuroendokrinologischer Sicht nicht als einheitliche Gruppe beschreiben:

a) Anstelle eines speziellen Stimulationsverfahrens für ACTH wurden die Spontanfluktuationen für Cortisol gemessen. Diese zeigen einen nahezu horizontalen Kurvenverlauf der einzelnen Patientenwerte ohne Anhäufung in umschriebenen Bereichen. Eine pharmakologische Beeinflussung läßt sich weder durch die verabreichten Releasing Hormone LHRH und TRH, noch durch Arginin erkennen. Eine Senkung des Cortisolspiegels durch therapeutische Dexamethasongaben, wie sie im Dexamethason-Hemmtest beim Gesunden erreicht wird, gelingt in der Phase des klinischen Hirntodes nicht.

Bei teilweise excessiv erhöhten Cortisol- und STH-Werten sollte nicht von einer möglichen Streßinduktion ausgegangen werden, vielmehr von einer traumatisch bedingten Entkopplung, da in der Phase des dissoziierten Todes ein physiologisch sinnvolles Streßverhalten nicht vorliegen kann. Wiederholte Bestimmungen von Cortisol weisen auf eine Erschöpfbarkeit des neuroendokrinen Funktionskreises hin.

b) Die Vorstellung von einer Erschöpfbarkeit des Regelkreises bestätigt sich auch bei zu einem späteren Zeitpunkt wiederholten Stimulationsversuchen in den ermittelten Werten für STH, Prolaktin, LH und TSH.

c) Vergleichende Betrachtungen der Partialfunktionen für Prolaktin und TSH belegen die Vorstellung von einer traumatisch bedingten Entkopplung des HHS und seiner peripheren Erfolgsorgane.

d) Patienten, die nach erlittenem Trauma eine nur kurze Überlebenszeit haben, weisen nach der vorliegenden Untersuchung fast durchgehend ausreichend hohe Basalausgangswerte bzw. stark erhöhte Ausgangswerte, bei nicht immer vorliegender Stimulierbarkeit, auf.

e) Dagegen zeigen Patienten mit langer Überlebenszeit eine überwiegend versiegende Funktionsdynamik, insbesondere für TRH-TSH-T_3/T_4

f) Eine im Vergleich zu den übrigen Partialfunktionen deutlich häufigere Stimulierbarkeit findet sich für LH auf LHRH-Gabe, insbesondere bei jungen Patientinnen.

Bei definitionsgemäß festgestelltem dissoziiertem Tod (dokumentiert durch EEG und/oder fehlende Darstellung intracerebraler Gefäße nach Angiographie) gelingt der Nachweis einer intakten Partialfunktion des Hypothalamisch - Hypophysären - Systems für einzelne Hormone. Für die einleitende Fragestellung (S. 5) ergeben sich daraus folgende Überlegungen:

g) Die in der klinischen Praxis angewandte und anerkannte Definition des sog. klinischen Hirntodes schließt einen Funktionsverlust des Neuroendokrinen Regelkreises nicht zwingend mit ein.

h) Auch bei Ausschluß einer darstellbaren intracerebralen Durchblutung scheint das HHS für exogen verabreichte Releasing Hormone erreichbar, wobei eine Verbindung über extravasale Wege nicht auszuschliessen ist. Die damit auftretende Frage nach dem Funktionsverlust des HHS in Abhängigkeit einer versiegenden cerebralen Durchblutung muß Gegenstand weiterer feingeweblicher Untersuchungen bleiben. Insbesondere sind dabei die Ausmaße der Traumafolgen an Hypothalamus und Hypophyse selbst zu erfassen und mit den jeweils zu messenden Partialfunktionen zu vergleichen.

Die vorgetragenen Ergebnisse können keine Überlegungen zu der in der klinischen Praxis angewandten Todesdefinition sein. Vielmehr sollen später folgende Untersuchungen von der Frage ausgehen, wodurch die auffällige Dissoziation einzelner Partialfunktionen beim gleichen Patienten zu erklären sind. Hierbei gilt den pharmakologischen Einflüssen auf einen traumatisierten Steuerungsmechanismus und sich daraus eventuell ergebenden therapeutischen Konsequenzen die besondere Beachtung.

LITERATUR

1. ABBOUD CH.F., LAWS E.R. :

Clinical endocrinological approach to hypothalamic - pituitary disease

J. Neurosurg.,51, 271-291 (1979)

2. APUZZO M.L.J., SHEIKH K.M.A., HEIDEN J.S., WEISS M.H. KURZ Th.:

Definition of cellular immune responses to brain antigens in human head trauma

J. Neurosurg.,51, 317-322 (1979)

3. BARGMANN W.:

Das neurosekretorische Zwischenhirn - Hypophysensystem und seine synaptischen Verknüpfungen

J. Neuro-Visceral Rel., IX, 64-77 (1969)

4. BAUER H.G.:

Endocrine and metabolic conditions related to pathology in the Hypothalamus: a review

J. Nerv.& Ment.Dis.,128, 323-338 (1959)

5.BERTRAND A., ASSENMACHER I., JOURDAN J., BOISSIN J., MILANE J.:

Étude cinétique de la cortisolémie au cours des comas: modifications du rythme circadien

Sem. Hop., 48 , 2935 - 41 (1972)

6. BESSER G.M., MORTIMER C.H.:

Hypothalamic regulatory hormones : a review

J. Clin. Path., 27, 173 - 184, (1974)

7. BOUZARTH W.F., SHENKIN H.A., FELDMAN W.:

Adrenocortical response to cranio - cerebral trauma

Surg.,Gyneco.,Obstetr.,5, 995-1001,(1968)

8. BOUZARTH W.F., SHENKIN H.A.:

Possible mechanisms of action of Dexamethason in brain injury

J. of Trauma,Vol.14,2, 134 -136 (1974)

9. BRANDT M., WAGNER H., WALTER W.:

Wachstumshormon , LH und FSH unter funktionsdynamischen Bedingungen im Serum sowie basale Kortisol- und Testosteron - Serumspiegel bei Schädel -Hirnverletzten unter Dexamethasonbehandlung

Act. Neuroch., 20 , 79-83 (1977)

10. BRODERSON P., JØRGENSEN E.O.:

Cerebral blood flow and oxygen uptake, and cerebrospinal fluid biochemistry in severe coma

J. Neurosurg.,Neurol.,Psych.37, 384-391 (1974)

11. BRUCE D.A., THOMAS Ch.B.W., LANGFITT , MILLER D.J., et al.:

Regional cerebral blood flow, intracranial pressure, and brain metabolism in comatose patients

J. Neurosurg., 38 , 131-144 , (1973)

12. CAREY L.C., CLOUTIER Ch.T., LOWERY B.D. :

Growth hormone and adrenal cortical response to shock and trauma in the human

Ann. Surg., 174 , 451- 458 (1971)

13. CEBALLOS R.:

Pituitary chances in head trauma (Analysis of 102 consecutive cases of head injury)

Ala.J. Med. Sci, 3 , 185-189 (1966)

14. CROMPTON R.M. :

Hypothalamic lesions following closed head injury

Brain , 94 , 165- 172 (1971)

15. DANIEL P.M., PRICHARD M.M.L., TREIP C.S. :

Traumatic infarction of the anterior lobe of the pituitary gland

Lancet , 927 - 930 , (Nov. 1959)

16. DAVIS B.P., MATUKAS V. J.:

Inappropriate secretion of antidiuretic hormone after cerebral injury

J.Oral Surg.,34 , 609- 615 (1976)

17. ENEVOLDSEN E.M.,COLD G.,JENSEN F.T.,MALMROS R.:

Dynamic changes in regional CBF, intraventricular pressure, CSF pH and lactate levels during the acute phase of head injury

J. Neurosurg., 44 , 191-214 (1976)

18. ENGELHARDT Fr.:

Morphologische Grundlagen der Beziehung zwischen Hypophyse und Hypothalamus

Handbuch der Neurochirurgie 1.Bd.,2.Teil, 3 - 58,134 - 158, (1968)

19. ERD W., PENNER E., SCHERNTHANER G.:

Untersuchung der endokrinen Partialfunktionen bei posttraumatischer Hypophysenvorderlappeninsuffizienz

Wiener Kli Wo , 394 - 396 , (1974)

20. FRANCHIMONT P. et al.:

Radioimmunoassay of Prolactin in health and disease

J. Reprod. Fert. 1-54 , (1976)

21. GANONG W. F.:

Medizinische Physiologie
Springer Verl. Berl.,Heid.,N.Y., 375-386 (1972)

22. GERSTENBRAND F.:

Die klinische Symptomatik des irreversiblen Ausfalls der Hirnfunktionen (Das Vorstadium und die spinalen Reflexe)

in: KRÖSE W. u.E.: Die Bestimmung des Todeszeitpunktes, Scherzer Verl. Wien 33 - 38 (1973)

23. GOODMAN St.J., BECKER D.P.:

Vascular pathology of the brain stem due to experimentally increased intracranial pressure: changes noted in the micro - and macrocirculation

J.Neurosurg. 39 , 601 - 609 (1973)

24. GOTTSTEIN J., STREMMEL W., STORZ R., BURMEISTER P.:

Wachstumshormon bei Schädel - Hirn - Trauma

Langenbecks Arch. f.klin. Chir.,361-64 (1975)

25. GRAHAM D.I., HUME A.J.:

Ischaemic brain damage in fatal head injury

Lancet, 265 - 266 (Feb. 1971)

26. GROTE E. :

Der Einfluß des zentralen Nervensystems auf die Glucosehomöostase beim Menschen

Nervenarzt , 49 , 271 - 276 (1978)

27. GROTE E. :

Neuroendocrinological differential diagnosis of cerebral death

Summary Nr.664, 253, Weltkongress Sao Paulo (1977)

28. GROTE E. :

Die zentralnervöse Regulation und Dys - regulation der Glucosehomöostase beim Menschen

Habilitationsschrift , Universität Gießen, 167-177 ,233 (1976)

29. GUTTERMANN P.,SHENKIN H.A.:

Prognostic features in recovery from traumatic decerebration

J.Neurosurg., 32 , 330-335 (1970)

30. HAIDER W., BENZER H., KRYSTOF G., LACKNER F., MAYERHOFER O. et al.:

Urinary Catecholamine Excretion and Thyroid Hormone Level in the Course of Severe Acute Brain Damage

Europ.J.Intensiv Care Med.1 , 1 , 115-123 Springer Verl. (1975)

31. HERRSCHAFT H.:

Gehirndurchblutung und Gehirnstoff - wechsel

Thieme Verl.,Stuttg., 229,241,257-59 (1976)

32. IMURA H., KATO Y., IKEDA M., et al.:

Effect of Adrenergic-Blocking or -Sti - mulating Agents on Plasma Growth Hormone, Immunoreative Insulin, Blood free Fatty Acid Levels in Man.

J. of Clin.Invest., 50 , 1069-79 (1971)

33. INGVAR D.H.:

Bestimmung des Sistierens der Gehirn - zirkulation bei Hirntod

in: KRÖSE W.u.E.: Die Bestimmung des Todeszeitpunktes, Scherzer Verl.Wien 195 - 198 (1973)

34. KANAYAMA Y., KUBO K., FURUKAWA Y., et al.:

A case of posttraumatic Hypopituitarism

Endocrinol.Jap., 19 , 517 -523 (1972)

35. KASTIN A.J., HAWLEY W.D., MILLER M.C., SCHALLY A.V.:

Plasma MSH and Cortisol levels in 567 patients with special reference to brain trauma

Endocrinol. Experim., 8 , 97 - 105 (1974)

36. KEYMOLEN -JARDINI V., MOUAWAD E., et al.:

Glucose metabolism in traumatic brain injury

Act. Endocrin., 77 , 103 - 110 (1974)

37. KORNBLUM R.N., FISHER R.S.:

Pituitary Lesions in Craniocerebral Injuries

Arch. Path., 88 , 242 - 248 (1969)

38. KUGLER J., ANGSTWURM H., FINSTERER U., et al.:

Das Erlöschen der zerebralen Funktionen vor dem Tode

in: KRÖSE W.u.E.: Die Bestimmung des Todeszeitpunktes, Scherzer Verl. Wien 93 - 101 (1973)

39. LABHART A.:

Klinik der inneren Sekretion

Springer Verlag,3.Aufl., 1978
35-43, 71-88, 550 - 554

40. LANGMAN J.:

Medizinische Embryologie

Thieme Verl.,Stuttg., 304-308 (1970)

41. LORENZ R.:

Wirkungen intracranieller raumfordern - der Prozesse auf den Verlauf von Blut - druck und Pulsfrequenz

Act. Neuroch. 20 , 88 - 92 (1976)

42. MARGUTH F., LANKSCH W.:
Klinische Symptome im Vorfeld des Hirn - todes
in: KRÖSE W.u.E.: Die Bestimmung des Todeszeitpunktes, Scherzer Verl.Wien , 1973
71 -74

43. MORSIER DE ,G.:
Un cas d' acromégalie post-traumatique
Ann.Méd. Interne, 123 , 1025-1028 (1972)

44. MÜHLEN VON ZUR, et al.:
Prolactinausschüttung nach TRH und Chlorpromazin bei Normalpersonen und bei Patienten mit Erkrankungen der Hypophyse.
Vortrag auf dem 20. Symp. der Deutsch. Ges. für Endocrinol., Tübingen, 1.3.74

45. NEUNDÖRFER B.:
EEG - Fibel
G. Fischer Verl., Stuttg., 57 , (1975)

46. OBERDISSE K., RAUSER E.:
Insulinbelastung bei frischen gedeckten Hirnverletzungen
Klin.Wochenschr., 17/18 , 316 (1949)

47. OPPENHEIMER D.R.:
Microscopic lesions in the brain following head injury
J.Neurol.,Neurosurg.,Psych.,31,299-306 (1968)

48. ORTEGA F.J.V., LONGRIDGE N.S. :

Fracture of the sella turcica

Injury , 6 , 335 - 337 (1975)

49. PARENT A.D., MEYER G. A., TINDALL G.T.:

The clinical Laboratory in the Investi - gation of patients with head injury

Southern Medical J., 66 , 579 - 585 (1973)

50. PAXSON CH. L., BROWN D.R.:

Post -traumatic anterior Hypopituitarism

Pediatrics, 57 , 893 - 896 , (1976)

51. PENIN H., KÄUFER C.:

Kriterien des cerebralen Todes aus neurologischer Sicht

in : KRÖSE W.u.E.: Die Bestimmung des Todeszeitpunktes, Scherzer Verl. Wien 19 - 24 , (1973)

52. RINNE U. K.:

Corticotrophin secretion in patients with head injuries examined by the Metopirone test

Psych.,Neurol., 152 , 145- 155 (1966)

53. ROBERT J., BRIHAYE J.:

Exploration de la fonction hypophysaire des traumatisés crâniens

Act.Chir.Belgica,5 , 442-446 (1967)

54. RUDMAN D., FLEISCHER A.S., KUTNER M.H., RAGGIO J.F.:

Suprahypophyseal Hypogonadism and Hypo - thyroidism during prolonged coma after head trauma

J.Clin.Endocrinol.and Metab. , 45 , 747 -754 (1977)

55. SACHDEV Y.:

Bromocriptine Therapy in Acromegaly

Lancet, II , 1164 -68 (1975)

56. SALTI I.S., HADDAD F.S., AMIRI Z.N., et al.:

Bullet injury to the pituitary gland: a rare cause of panhypopituitarism

J. Neurol.,Neurosurg.,Psych.,42 , 955- 959 (1979)

57. SCHALLY A.V., KASTIN A.J., ARIMURA A.:

FSH - Releasing Hormone and LH - Releasing Hormone

Vitam. Horm., 30 , 83 - 164 (1972)

58. SZENTÁGOTHAI J.:

Nervale Schaltmechanismen der hypo - thalamo-hypophysären Steuerung

Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med.,71. Kongress, München 1965 , 42- 52

59. THOMAS D.G.T., PALFREYMAN J.W., RATCLIFFE J.G.:

Serum - Myelin - Basic - Protein in Diagnosis of Patients with Head In - jury

Lancet, 113 - 115 (Jan. 1978)

60. TOOLE J.F., TRUSCOTT L.B., ANDERSON W.W., et al.:

VII. Medical and Surgical Management of Stroke

Stroke, 4 , 284 - 285 (1973)

61. TREIP C.S.:

Hypothalamic Lesions in Head Injury

Proceedings of the Society of British Neurol. Surg., 715, (1970)

62. UNTERHARNSCHEIDT F.J.:

Die traumatischen Hirnschäden . Mechanogenese, Pathomorphologie und Klinik (Übersichtsreferat)

Z. Rechtsmed., Bd.71 , 155 -200 (1972)

63. VARMA M.P.S., ADAMS C., HANNON P., DEVLIN J.G.:

Endocrine Function in Acute Head Injury

J. Irish Med.Ass., 66 , 98-100 (1973)

64. WAGNER H., BÖCKEL K., GROTE G., HRUBESCH M.,ADAMS M.:

Einwirkung von Glucocorticoidgaben auf die Spiegel von ACTH, TSH, LH und FSH im menschlichen Serum

Verh.Dtsch.Ges.Rheuma.,3, 271-276 (1974)

65. WAGNER H., BÖCKEL K., HRUBESCH M., GROTE G.,HAUSS W.:

On the Effect of Synthetic LH-Releasing Hormone on the Blood Levels of LH,FSH, HGH, TSH, ACTH, Insulin and Blood Sugar in Man

Horm.Metab.Res., 4 , 403 (1972)

66. WALDEYER A.:

Anatomie des Menschen

Verl. de Gruyter, 2.Teil,7.Aufl., 336-339 (1972)

67. WEISS ST.R., JACOBI J.D., FISHMAN L.M., LEMAIRE W.J.:

Hypopituitarism following head trauma

Am.J.Obstet.Gynecol., 678-679 (March 1977)

68. WIEGELMANN W., SOLBACH H.G., BETHGE H., IRMSCHER K.:

Funktionsbeeinträchtigungen des Zwischenhirn - Hypophysensystems nach schweren Schädel - Hirn - Traumen

Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med.,76, 904-907 (1970)

69. WIEGELMANN W.:

Wachstumshormon und Gonadotropine bei Erkrankungen des Hypothalamisch-Hypophysären Systems

Verl. Urban & Schwarzenb. manuscr.,82-85 (1973)

70. WINTERNITZ W.W., DZUR J. A.:

Pituitary failure secondary to head trauma

J.Neurosurg., 44 , 504 - 505 (1976)

L E B E N S L A U F

Am 28. April 1948 wurde ich als 3.Kind des Dr.Ing.habil Hans Klingelhöffer und seiner Ehefrau Johanna in Lindau (Bodensee) geboren.
Nach meiner Volksschulzeit an der "Forellenschule II" in München-Trudering besuchte ich das Wilhelms-Gymnasium in München. Nach der Oberstufenreife begann ich als Praktikant die Ausbildung für Feinwerktechnik und Optik, schloß dann nach Wiederaufnahme des Schulbesuchs am Hans-Carossa-Gymnasium,Landshut, mit der Hochschulreife ab.
Nach anfänglichem Studium der "Allgemeinen Naturwissenschaften" und der "Tiermedizin" an der Ludwig - Maximilians - Universität München folgte das Studium der "Humanmedizin" an der Julius - Maximilians - Universität in Würzburg.
Nach bestandener Ärztlicher Prüfung (Oktober 1977) bin ich seit 1.April 1978 an der Neurochirugischen Universitätsklinik Würzburg als Arzt tätig.

6. Mai 1981 Gerhard Klingelhöffer

Druckerei A. Staudenraus Würzburg